

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Revestive 1,25 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička s práškem obsahuje 1,25 mg teduglutidu\*.

Po rekonstituci jedna injekční lahvička obsahuje 1,25 mg teduglutidu v 0,5 ml roztoku, což odpovídá koncentraci 2,5 mg/ml.

\*Analog glukagonu podobného peptidu-2 (*glucagon-like peptide-2*, GLP-2) vyrobený v buňkách *Escherichia coli* technologií rekombinantní DNA.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.

Prášek je bílý a rozpouštědlo je čiré a bezbarvé.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Revestive je indikován k léčbě pacientů ve věku od 4 měsíců korigovaného gestačního věku se syndromem krátkého střeva (*Short Bowel Syndrome*, SBS). Stav pacientů by měl být po uplynutí období pooperační adaptace střeva stabilní.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba musí být zahájena pod dohledem lékaře se zkušenostmi v léčbě SBS.

Léčbu není vhodné zahajovat dříve, než je důvodné předpokládat, že pacient je stabilní po období intestinální adaptace. Před zahájením léčby je třeba provést optimalizaci a stabilizaci intravenózního příjmu tekutin a nutriční podpory.

Při klinickém hodnocení lékařem je třeba zvážit individuální léčebné cíle a preference pacienta. Léčbu je třeba zastavit, pokud nebude dosaženo celkové zlepšení stavu pacienta. Účinnost a bezpečnost u všech pacientů musí být pečlivě průběžně sledována podle klinických doporučení pro léčbu.

#### Dávkování

#### Pediatrická populace ( $\geq 4$ měsíce)

Léčba musí být zahájena pod dohledem lékaře se zkušenostmi v léčbě SBS u pediatrických pacientů.

Doporučená dávka přípravku Revestive u dětí a dospívajících (ve věku od 4 měsíců korigovaného gestačního věku do 17 let) je 0,05 mg/kg tělesné hmotnosti jednou denně. Objemy injekce pro aplikaci ve vztahu k tělesné hmotnosti při použití injekční lahvičky o síle 1,25 mg jsou uvedeny v tabulce 1 níže. Pro pediatrické pacienty s tělesnou hmotností  $>20$  kg se má použít injekční lahvička o síle 5 mg.

Pokud je dávka vynechána, má být tato dávka injekčně podána co nejdříve ten samý den. Doporučuje se léčebné období v délce 6 měsíců, po němž je třeba léčebný účinek vyhodnotit. U dětí mladších dvou let má být léčba vyhodnocena po 12 týdnech.

Tabulka 1

Tělesná hmotnost	Síla 1,25 mg Objem k podání
5–6 kg	0,10 ml
7–8 kg	0,14 ml
9–10 kg	0,18 ml
11–12 kg	0,22 ml
13–14 kg	0,26 ml
15–16 kg	0,30 ml
17–18 kg	0,34 ml
19–20 kg	0,38 ml
> 20 kg	Použijte injekční lahvičku o síle 5 mg*

\*U pediatrických pacientů s tělesnou hmotností vyšší než 20 kg má být použita injekční lahvička o síle 5 mg. Informace o dávkování viz Souhrn údajů o přípravku pro přípravek Revestive 5 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.

#### *Dospělí*

Doporučená dávka přípravku Revestive pro dospělé je 0,05 mg/kg tělesné hmotnosti jednou denně. U dospělých pacientů má být použita injekční lahvička o síle 5 mg. Informace o dávkování viz Souhrn údajů o přípravku pro přípravek Revestive 5 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.

#### Zvláštní populace

##### *Pacienti s poruchou funkce ledvin*

U pediatrických pacientů s mírnou poruchou funkce ledvin není potřeba dávku upravit. U pediatrických pacientů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu méně než 50 ml/min) a v konečném stádiu onemocnění ledvin je třeba denní dávku snížit o 50 % (viz bod 5.2).

##### *Pacienti s poruchou funkce jater*

U pediatrických pacientů s mírnou a středně těžkou poruchou funkce jater není potřeba dávku upravit, jak vychází ze studie provedené s dospělými pacienty se stupněm poškození B Child-Pughovy klasifikace. Účinky přípravku Revestive nebyly zkoumány u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (viz body 4.4 a 5.2).

##### Pediatrická populace (< 4 měsíce)

U dětí do 4 měsíců korigovaného gestačního věku nejsou v současnosti dostupné žádné údaje.

##### Způsob podání

Rekonstituovaný roztok má být podáván subkutánní injekcí jednou denně, a to střídavě do jednoho ze čtyř kvadrantů břicha. V případě, že podání do břicha není možné z důvodu bolesti, zjizvení nebo ztvrdnutí tkání, lze injekci podat do stehna. Revestive není určen k intravenóznímu nebo intramuskulárnímu podání.

Návod k rekonstituci tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1. nebo na stopová rezidua tetracyklinu.

Aktivní maligní onemocnění nebo podezření na malignitu.

Pacienti s anamnézou výskytu maligního onemocnění gastrointestinálního traktu včetně hepatobiliárního systému a pankreatu v posledních pěti letech.

#### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Při každém podání přípravku Revestive se důrazně doporučuje zaevidovat jméno a číslo šarže přípravku, aby se zachovala spojitost mezi pacientem a šarží přípravku.

##### Dospělí

##### Kolorektální polypy

Kolonoskopii s odstraněním polypů je třeba provést při zahájení léčby přípravkem Revestive. V průběhu prvních 2 let léčby přípravkem Revestive se doporučují kolonoskopické kontroly jednou ročně (nebo alternativní zobrazovací metody). Následné kolonoskopie je doporučeno provádět minimálně v pětiletých intervalech. Na základě charakteristiky pacienta (např. věk, základní onemocnění) může být individuálně posouzena nutnost zvýšené frekvence sledování. Viz také bod 5.1. Pokud je nalezen při vyšetření polyp, doporučuje se postupovat podle aktuálních předpisů pro další sledování. V případě výskytu malignity musí být léčba přípravkem Revestive přerušena (viz bod 4.3).

##### Neoplazie gastrointestinálního traktu včetně hepatobiliárního traktu

Ve studii kancerogenity provedené na potkanech byly nalezeny benigní nádory v tenkém střevě a extrahepatálních žlučových cestách. Tato pozorování nebyla potvrzena v klinických studiích trvajících déle než jeden rok. Pokud je zjištěna neoplazie, je třeba jí odstranit. V případě výskytu malignity musí být léčba přípravkem Revestive přerušena (viz body 4.3 a 5.3).

##### Žlučník a žlučové cesty

V klinických studiích byly zaznamenány případy cholecystitidy, cholangitidy a cholelitiázy. V případě výskytu symptomů vázaných na žlučník nebo žlučové cesty je třeba přehodnotit nutnost další léčby přípravkem Revestive.

##### Onemocnění slinivky břišní

V klinických studiích byly zaznamenány nežádoucí příhody související se slinivkou břišní, jako jsou chronická a akutní pankreatitida, stenóza vývodu pankreatu, infekce pankreatu a zvýšená hladina amylázy a lipázy v krvi. V případě výskytu nežádoucích příhod souvisejících se slinivkou břišní je třeba přehodnotit nutnost další léčby přípravkem Revestive.

##### Sledování tenkého střeva, žlučníku a žlučových cest a slinivky břišní

Pacienty s SBS je třeba pečlivě sledovat podle klinických předpisů pro léčbu. To obvykle zahrnuje sledování funkce tenkého střeva, žlučníku a žlučových cest a slinivky břišní s ohledem na výskyt známek a symptomů onemocnění a je-li to indikováno, provedení dalších laboratorních vyšetření a vyšetření pomocí vhodných zobrazovacích technik.

##### Střevní obstrukce

V klinických studiích byly zaznamenány případy střevní obstrukce. V případě rekurentního výskytu intestinálních obstrukcí je třeba přehodnotit nutnost další léčby přípravkem Revestive.

##### Přetížení krevního oběhu tekutinami a elektrolytová rovnováha

Aby nedošlo k přetížení krevního oběhu tekutinami ani k dehydrataci, je nutné u pacientů léčených přípravkem Revestive pečlivě nastavení parenterální podpory. Po celou dobu léčby se mají pečlivě sledovat elektrolytová rovnováha a stav hydratace, zejména během počáteční odpovědi na léčbu a při ukončení léčby přípravkem Revestive.

Přetížení krevního oběhu tekutinami:

V klinických hodnoceních bylo pozorováno přetížení oběhu tekutinami. Nežádoucí příhody v podobě přetížení oběhu tekutinami se objevily nejčastěji v průběhu prvních 4 týdnů terapie a v čase se jejich závažnost snižovala.

Vzhledem ke zvýšené absorpci tekutin je třeba pacienty s kardiovaskulárním onemocněním, jako např. srdeční nedostatečností a hypertenzí, monitorovat s ohledem na přetížení oběhu tekutinami, a to především při zahájení léčby. Pacienty je třeba informovat, aby kontaktovali svého lékaře v případě náhlého váhového přírůstku, otoku obličeje, otoků kotníků a/nebo dyspnoe. Obecně je možné přetížení oběhu tekutinami předcházet vhodným a včasným vyhodnocením potřeb parenterální výživy. Toto vyhodnocení je třeba provádět častěji během prvních měsíců léčby.

V klinických hodnoceních bylo pozorováno kongestivní srdeční selhání. V případě významného zhoršení kardiovaskulárního onemocnění je třeba přehodnotit nutnost další léčby přípravkem Revestive.

Dehydratace:

Pacienti s SBS mají sklon k dehydrataci, která může vést k akutnímu selhání ledvin. U pacientů léčených přípravkem Revestive má být míra parenterální podpory snižována opatrně; parenterální podpora se nemá ukončit náhle. Po snížení míry parenterální podpory má být u pacienta posouzen stav hydratace a podle potřeby má být provedena odpovídající úprava.

Souběžně užívané léčivé přípravky

Pacienty, kterým jsou podávány souběžně perorální léčivé přípravky vyžadující titraci nebo přípravky s úzkým terapeutickým indexem, je třeba pečlivě sledovat kvůli možné zvýšené absorpci (viz bod 4.5).

Zvláštní klinické podmínky

Revestive nebyl zkoumán u pacientů se závažným, klinicky nestabilním, současně se vyskytujícím onemocněním (např. kardiovaskulární, respirační, renální onemocnění, infekce, endokrinní, jaterní onemocnění nebo onemocnění CNS) nebo u pacientů s výskytem malignit v posledních pěti letech (viz bod 4.3). Revestive je třeba předepisovat se zvýšenou opatrností.

Porucha funkce jater

Revestive nebyl zkoumán u pacientů s těžkou poruchou funkce jater. Data o používání u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater nenaznačují nutnost omezeného užívání.

Přerušeni léčby

Vzhledem k riziku dehydratace je třeba při přerušení léčby přípravkem Revestive postupovat opatrně.

Pediatrická populace

Viz také obecná opatření pro dospělé v tomto bodě.

Kolorektální polypy/neoplazie

U všech dětí a dospívajících má být před zahájením léčby přípravkem Revestive proveden test okultního krvácení do stolice. Kolonoskopické/sigmoideoskopické vyšetření je požadováno, pokud existuje důkaz nevysvětlitelné přítomnosti krve ve stolici. Po dobu užívání přípravku Revestive se má u dětí a dospívajících test okultního krvácení do stolice následně provádět každý rok.

Doporučuje se provedení kolonoskopického/sigmoideoskopického vyšetření u všech dětí a dospívajících po jednom roce léčby a poté, při kontinuální léčbě přípravkem Revestive, každých 5 let nebo pokud se u nich objeví nové nebo nevysvětlitelné gastrointestinální krvácení.

Pomocné látky

Revestive obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce. To znamená, že přípravek je v podstatě „bez sodíku“.

Zvláštní pozornost při podávání Revestive je třeba věnovat pacientům se známou hypersenzitivitou na tetracyklin (viz bod 4.3).

#### 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné klinické farmakokinetické studie lékových interakcí. Studie *in vitro* ukázala, že teduglutid nevyvolává inhibici enzymů cytochromu P450 zodpovědných za metabolismus léků. Vzhledem k farmakodynamickým účinkům teduglutidu existuje možnost zvýšené absorpce souběžně podávaných léčivých přípravků (viz bod 4.4).

#### 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

##### Těhotenství

Údaje o podávání přípravku Revestive těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3). Podávání přípravku Revestive v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje.

##### Kojení

Není známo, zda se teduglutid vylučuje do lidského mateřského mléka. U potkanů byla průměrná hodnota koncentrace teduglutidu v mléce nižší než 3 % plazmatické koncentrace u matky po podání jedné subkutánní injekce v dávce 25 mg/kg. Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit. Podávání přípravku Revestive během kojení se z preventivních důvodů nedoporučuje.

##### Fertilita

Údaje o účincích teduglutidu na fertilitu u člověka nejsou k dispozici. Údaje ze studií na zvířatech neukazují žádnou poruchu fertility.

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Revestive má malý vliv na schopnost řídit, jezdit na kole nebo obsluhovat stroje. V klinických studiích však byly zaznamenány případy synkopy (viz bod 4.8). Tyto příhody mohou ovlivnit schopnost řídit, jezdit na kole nebo obsluhovat stroje.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

##### Souhrn bezpečnostního profilu

Nežádoucí účinky byly shromážděny na základě 2 placebem kontrolovaných klinických studií s teduglutidem provedených u 109 dospělých pacientů s SBS, kteří byli léčeni dávkami 0,05 mg/kg/den a 0,10 mg/kg/den po dobu 24 týdnů. Přibližně 52 % pacientů léčených teduglutidem zaznamenalo nežádoucí účinky (*versus* 36 % pacientů léčených placebem). Nejčastěji uváděnými nežádoucími účinky byly bolest břicha a distenze (45 %), infekce dýchacích cest (28 %) (zahrnující zánět nosohltanu, chřipku, infekci horních dýchacích cest a infekci dolních dýchacích cest), nauzea (26 %), reakce v místě vpichu (26 %), bolest hlavy (16 %) a zvracení (14 %). Přibližně 38 % léčených pacientů se stomií zaznamenalo komplikace související s gastrointestinální stomií. Většina těchto účinků byla mírné nebo středně závažné povahy.

U pacientů vystavených dávce teduglutidu 0,05 mg/kg/den po dobu až 30 měsíců v dlouhodobé otevřené prodloužené studii nebyly identifikovány žádné nové bezpečnostní signály.

##### Tabulkový souhrn nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou uvedeny níže a seřazeny podle tříd orgánových systémů MedDRA a četnosti. Četnosti jsou definovány takto: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ); není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti. Všechny nežádoucí účinky, identifikované po uvedení přípravku na trh, jsou psány *kurzívou*.

Frekvence	Velmi časté	Časté	Méně časté	Není známo
<b>Třídy orgánových systémů</b>				
Infekce a infestace	Infekce dýchacích cest*	<i>Onemocnění podobající se chřipce</i>		
Poruchy imunitního systému				<i>Hypersenzitivita</i>
Poruchy metabolismu a výživy		Snížená chuť k jídlu Přetížení oběhu tekutinami		
Psychiatrické poruchy		Úzkost Insomnie		
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy			
Srdeční poruchy		Kongestivní srdeční selhání		
Cévní poruchy			Synkopa	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Kašel Dyspnoe		
Gastrointestinální poruchy	Distenze břicha Bolest břicha Nauzea Zvracení	Polyp tračnicku Stenóza tračnicku Flatulence Střevní obstrukce Stenóza vývodu pankreatu Pankreatitida† Stenóza tenkého střeva	Polyp v duodenu	<i>Žaludeční polyp</i>
Poruchy jater a žlučových cest		Cholecystitida Akutní cholecystitida		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Reakce v místě vpichu‡	Periferní edém		<i>Retence tekutin</i>
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Komplikace gastrointestinální stomie			
Zahrnuje následující preferované termíny: nazofaryngitida, chřipka, infekci horních dýchacích cest a infekci dolních dýchacích cest				
† Zahrnuje následující preferované termíny: pankreatitida, <i>akutní pankreatitida</i> a chronická pankreatitida.				
‡ Zahrnuje následující preferované termíny: hematom v místě vpichu, erytém v místě vpichu, bolest v místě vpichu, otok v místě vpichu a krvácení v místě vpichu.				

## Popis vybraných nežádoucích účinků

### Imunogenicitá

V souladu s tím, že léčivé přípravky obsahující peptidy mají potenciálně imunogenní vlastnosti, může podání přípravku Revestive vyvolat tvorbu protilátek. Podle integrovaných údajů ze dvou klinických studií u dospělých s SBS (6měsíční randomizovaná, placebem kontrolovaná klinická studie následovaná 24měsíční otevřenou klinickou studií) byl vývoj protilátek proti teduglutidu u subjektů, kterým byl jednou denně subkutánně podáván teduglutid v dávce 0,05 mg/kg, 3 % (2/60) ve 3. měsíci, 17 % (13/77) v 6. měsíci, 24 % (16/67) ve 12. měsíci, 33 % (11/33) ve 24. měsíci a 48 % (14/29) ve 30. měsíci. Ve fázi 3 studie s pacienty s SBS, kterým byl podáván teduglutid po dobu  $\geq 2$  roky si 28 % pacientů vytvořilo protilátky proti proteinu *E. coli* (reziduální protein hostitelských buněk z výroby). Tvorba protilátek není spojována s klinicky relevantními zjištěními týkajícími se bezpečnosti, snížené účinnosti nebo změněné farmakokinetiky přípravku Revestive.

### Reakce v místě vpichu

Reakce v místě vpichu se vyskytly u 26 % pacientů s SBS léčených teduglutidem v porovnání s 5 % pacientů ve skupině s placebem. Reakce zahrnovaly hematom v místě vpichu, erytém v místě vpichu, bolest v místě vpichu, otok v místě vpichu a krvácení v místě vpichu (viz také bod 5.3). Většina reakcí měla středně závažný charakter a žádný z výskytů nevedl k ukončení podávání léku.

### C-reaktivní protein

Během prvních sedmi dní léčby teduglutidem byly zaznamenány mírné nárůsty C-reaktivního proteinu o přibližně 25 mg/l, které postupně klesaly při pokračující denní aplikaci injekcí. Po 24 týdnech léčby teduglutidem vykazovali pacienti malé celkové zvýšení C-reaktivního proteinu v průměru přibližně o 1,5 mg/l. Tyto změny nebyly spojeny s žádnou změnou v laboratorních parametrech, ani s žádnými hlášenými klinickými příznaky. Nedošlo k žádnému klinicky významnému střednímu zvýšení hodnoty C-reaktivního proteinu oproti počáteční hodnotě po dlouhodobé léčbě teduglutidem po dobu až 30 měsíců.

### Pediatrická populace

Do dvou dokončených klinických hodnocení bylo zařazeno 87 pediatrických pacientů (ve věku od 1 roku do 17 let), kteří dostávali teduglutid po dobu 6 měsíců. Žádný pacient neukončil účast ve studiích v důsledku nežádoucí příhody. Celkově byl bezpečnostní profil teduglutidu (včetně typu a frekvence nežádoucích účinků a imunogenicity) u dětí a dospívajících (ve věku 1–17 let) obdobný jako u dospělých.

Bezpečnostní profil ve třech dokončených klinických studiích u pediatrických pacientů (ve věku od 4 do < 12 měsíců korigovaného gestačního věku) odpovídal bezpečnostnímu profilu pozorovanému v předchozích pediatrických studiích a nebyly zjištěny žádné nové bezpečnostní problémy.

K dispozici jsou omezené dlouhodobé údaje o bezpečnosti u pediatrické populace. U dětí ve věku do 4 měsíců nejsou dostupné žádné údaje.

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

## **4.9 Předávkování**

Maximální dávka teduglutidu zkoumaná během klinického vývoje byla 86 mg/den po dobu 8 dní. Žádné neočekávané systémové nežádoucí účinky nebyly pozorovány (viz bod 4.8).

V případě předávkování má být pacient pečlivě monitorován zdravotnickým pracovníkem.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Trávicí trakt a metabolismus, různá léčiva, ATC kód: A16AX08

#### Mechanismus účinku

Přirozeně se vyskytující lidský glukagonu podobný peptid-2 (GLP-2) je peptid vylučovaný střevními L buňkami, o kterém je známo, že zvyšuje střevní a portální průtok krve, inhibuje sekreci žaludečních kyselin a snižuje střevní motilitu. Teduglutid je analog GLP-2. V několika neklinických studiích bylo pozorováno, že teduglutid chrání integritu střevní mukózy tím, že podporuje obnovu a normální růst střeva prostřednictvím zvýšení výšky klků a hloubky krypt.

#### Farmakodynamické účinky

Podobně jako GLP-2 se teduglutid skládá z řetězce 33 aminokyselin, ale aminokyselina alanin je nahrazena glycinem na druhé pozici N-koncové části. Náhrada jedné aminokyseliny ve srovnání s přirozeně se vyskytujícím GLP-2 vede k odolnosti vůči *in vivo* degradaci enzymem dipeptidyl peptidázou-IV (DPP-IV), čímž dochází k prodloužení poločasu. Teduglutid zvyšuje výšku klků a hloubku krypt střevního epitelu.



Vzhledem k zjištěním vyplývajícím z preklinických studií (viz body 4.4 a 5.3) a navrženému mechanismu účinku s trofickými účinky na střevní mukózu se jeví jako možné riziko podpora vzniku neoplazií v tenkém a/nebo tlustém střevě. Provedené klinické studie nemohou vyloučit ani potvrdit toto zvýšené riziko. V průběhu klinických studií se objevilo několik případů benigních kolorektálních polypů, nicméně jejich četnost se nezvýšila ve srovnání s pacienty, kterým bylo podáváno placebo. Vedle nutnosti provést kolonoskopii a odstranění případných polypů v čase zahájení léčby (viz bod 4.4) je třeba u každého pacienta vyhodnotit potřebu zvýšené míry dohledu v závislosti na charakteristice pacienta (např. věk a základní onemocnění, předchozí výskyt polypů apod.).

## Klinická účinnost

### Pediatrická populace

#### *Pediatrická populace ve věku od 4 měsíců do < 12 měsíců*

Předkládané údaje o účinnosti jsou odvozeny z 1 kontrolované a 1 nekontrolované základní studie v délce trvání 28 týdnů a ze 2 rozšířených studií v délce až 9 cyklů (24 týdnů na cyklus) léčby teduglutidem. Tyto studie zahrnovaly kojence ve věku od 4 měsíců do < 12 měsíců korigovaného gestačního věku: 10 kojenců (2 kojenci ve věku od 4 do < 6 měsíců, 8 ve věku od 6 do < 12 měsíců) v kontrolované studii (5 v rameni s léčbou teduglutidem a 5 v rameni se standardní léčbou), 2 kojenci v nekontrolované studii (oba léčení). Ze základní kontrolované studie dokončilo studii 6 z 10 kojenců, kteří pokračovali v rozšířené studii (5 léčených a 1 neléčený). Ze základní nekontrolované studie dokončili studii 2 kojenci, kteří pokračovali ve druhé rozšířené studii (oba léčení). Kojenci v těchto studiích byli léčení teduglutidem v dávce 0,05 mg/kg/den. Navzdory omezené velikosti vzorku v základní a rozšířené studii bylo pozorováno klinicky významné číselné snížení potřeby parenterální podpory.

#### Kontrolovaná základní studie

##### *Úplné ukončení podávání parenterální výživy*

U žádného subjektu nebylo dosaženo nutriční autonomie, tj. úplného ukončení podávání PS (parenterální podpory, *parenteral support*) během základní nebo rozšířené studie.

##### *Snížení objemu parenterální výživy*

Na základě údajů z deníků pacientů v kontrolované základní studii zaznamenaly 3 (60,0 %) subjekty zařazené do ramene TED a 1 (20,0 %) subjekt zařazený do ramene SOC alespoň 20% snížení objemu PS na konci léčby (EOT, *end of treatment*) oproti počáteční hodnotě (u 2 subjektů v rameni SOC údaje chyběly). V rameni TED byla průměrná změna v objemu PS na EOT oproti počáteční hodnotě  $-21,5 \pm 28,91$  ml/kg/den (-24,8 %). V rameni SOC byla průměrná změna v objemu PS na EOT oproti počáteční hodnotě  $-9,5 \pm 7,50$  ml/kg/den (-16,8 %).

##### *Snížení kalorií z parenterální výživy*

Na základě údajů z deníků pacientů byla v kontrolované základní studii průměrná změna v příjmu kalorií PS na EOT oproti počáteční hodnotě  $-27,0 \pm 29,47$  % u pacientů v rameni TED a  $-13,7 \pm 21,87$  % v rameni SOC.

##### *Zkrácení doby infuze*

Na základě údajů z deníků pacientů byla v kontrolované základní studii v rameni TED průměrná změna doby infuze na EOT oproti počáteční hodnotě léčby  $-3,1 \pm 3,31$  hodin/den (-28,9 %) a  $-1,9 \pm 2,01$  dne/týden (-28,5 %). V rameni SOC byla podle údajů z deníků změna doby infuze při PS na EOT oproti počáteční hodnotě  $-0,3 \pm 0,63$  hodin/den (-1,9 %) a nebyla pozorována žádná změna v počtu dnů za týden při PS oproti počáteční hodnotě.

## Nekontrolovaná základní studie

### *Úplné ukončení podávání parenterální výživy*

U žádného z kojenců nebylo dosaženo úplného ukončení podávání PS.

### *Snížení objemu parenterální výživy*

Ze 2 kojenců, kteří byli zařazeni do studie a kteří ji dokončili, bylo zaznamenáno  $\geq 20\%$  snížení objemu PS u 1 kojence během léčby teduglutidem. Průměrná změna v objemu PS na EOT oproti počáteční hodnotě byla  $-26,2 \pm 13,61$  ml/kg/den ( $-26,7\%$ ).

### *Snížení kalorií z parenterální výživy*

U kojenců byla průměrná změna v příjmu kalorií PS na EOT oproti počáteční hodnotě  $-13,8 \pm 3,17$  kcal/kg/den ( $-25,7\%$ ).

### *Zkrácení doby infuze*

U 2 kojenců během studie nedošlo při každodenním použití PS k žádné změně v počtu hodin za den.

### *Pediatriká populace ve věku od 1 roku do 17 let*

Uvedené údaje o účinnosti jsou odvozeny ze dvou kontrolovaných studií u pediatrických pacientů v délce trvání až 24 týdnů. Tyto studie zahrnovaly 101 pacientů v následujících věkových skupinách: 5 pacientů 1–2 roky, 56 pacientů 2 až < 6 let, 32 pacientů 6 až < 12 let, 7 pacientů 12 až < 17 let a 1 pacienta 17 až < 18 let. I přes omezenou velikost vzorku, která neumožnila významné statistické srovnání, byla ve všech věkových skupinách klinicky významná numerická redukce požadavku na parenterální podporu.

Teduglutid byl hodnocen v 12týdenní otevřené klinické studii, která zahrnovala 42 pediatrických pacientů ve věku od 1 roku až do 14 let se SBS, kteří byli závislí na parenterální výživě. Cíle této studie zahrnovaly vyhodnocení bezpečnosti, snášenlivosti a účinnosti teduglutidu v porovnání se standardní léčbou. Po dobu 12 týdnů byly hodnoceny tři (3) dávky teduglutidu: 0,0125 mg/kg/den ( $n=8$ ), 0,025 mg/kg/den ( $n=14$ ) a 0,05 mg/kg/den ( $n=15$ ). Do kohorty se standardní léčbou bylo zařazeno pět (5) pacientů.

### *Úplné ukončení podávání parenterální výživy*

Třem pacientům (3/15, 20 %) na doporučené dávce teduglutidu byla postupně ukončena parenterální výživa do 12. týdne. Po vymývacím období v délce 4 týdnů byla u dvou z těchto pacientů znovu zahájena parenterální nutriční podpora.

### *Snížení objemu parenterální výživy*

V populaci se záměrem léčby (*intention-to-treat*, ITT) byla střední změna v objemu parenterální výživy ve 12. týdnů oproti počáteční hodnotě, zjištěná na základě údajů o lékařem předepsané výživě,  $-2,57 (\pm 3,56)$  l/týden, která korelovala se středním snížením  $-39,11\% (\pm 40,79)$ , v porovnání s  $0,43 (\pm 0,75)$  l/týden v kohortě se standardní léčbou, která korelovala se zvýšením o  $7,38\% (\pm 12,76)$ . V 16. týdnů (4 týdny po ukončení léčby) byla snížení objemu parenterální výživy stále evidentní, avšak nižší než snížení pozorovaná ve 12. týdnů, kdy pacienti ještě užívali teduglutid (střední snížení  $-31,80\% (\pm 39,26)$  v porovnání se zvýšením o  $3,92\% (\pm 16,62)$  ve skupině se standardní léčbou.

### *Snížení kalorií parenterální výživy*

V ITT populaci byla střední změna v příjmu kalorií v parenterální výživě ve 12. týdnů oproti počáteční hodnotě, zjištěná na základě údajů o lékařem předepsané výživě,  $-35,11\% (\pm 53,04)$ . Odpovídající změna v kohortě se standardní léčbou byla  $4,31\% (\pm 5,36)$ . V 16. týdnů příjem kalorií v parenterální výživě nadále klesal s procentuálními středními změnami oproti počátečním hodnotám  $-39,15\% (\pm 39,08)$  v porovnání s  $-0,87\% (\pm 9,25)$  v kohortě se standardní léčbou.

### *Zvýšení objemu enterální výživy a kalorií enterální výživy*

V ITT populaci byla střední změna v objemu enterální výživy ve 12. týdnu oproti počáteční hodnotě, zjištěná na základě stanovených údajů, 25,82 % ( $\pm 41,59$ ) v porovnání s 53,65 % ( $\pm 57,01$ ) v kohortě se standardní léčbou. Odpovídající zvýšení kalorií enterální výživy bylo 58,80 % ( $\pm 64,20$ ) v porovnání s 57,02 % ( $\pm 55,25$ ) v kohortě se standardní léčbou.

### *Zkrácení doby infuze*

V ITT populaci bylo střední snížení v počtu dní za týden s parenterální výživou ve 12. týdnu oproti počáteční hodnotě, zjištěné na základě údajů o lékařem předepsané výživě, -1,36 ( $\pm 2,37$ ) dní za týden, což odpovídá procentuálnímu snížení -24,49 % ( $\pm 42,46$ ). V kohortě se standardní léčbou nebyla zjištěna žádná změna oproti počáteční hodnotě. Čtyři pacienti (26,7 %) užívající doporučenou dávku teduglutidu dosáhli nejméně tří denní snížení potřeby parenterální výživy.

Ve 12. týdnu vykázali pacienti střední procentuální snížení, zjištěné na základě údajů z deníků pacientů, 35,55 % ( $\pm 35,23$ ) hodin za den v porovnání s počátečními hodnotami, což odpovídalo snížení udanému v hodinách za den použití parenterální výživy -4,18 ( $\pm 4,08$ ), zatímco pacienti v kohortě se standardní léčbou vykázali v tomto parametru ve stejném časovém bodě minimální změnu.

Další randomizovaná, dvojitě zaslepená, multicentrická studie trávající 24 týdnů byla provedena u 59 pediatrických pacientů ve věku od 1 roku až do 17 let, kteří byli závislí na parenterální výživě. Cíle zahrnovaly vyhodnocení bezpečnosti/snášenlivosti, farmakokinetiky a účinnosti teduglutidu. Byly hodnoceny dvě dávky teduglutidu: 0,025 mg/kg/den (n=24) a 0,05 mg/kg/den (n=26); do skupiny se standardní léčbou bylo zařazeno 9 pacientů. Randomizace v těchto skupinách byla stratifikována dle věku. Níže uvedené výsledky odpovídají ITT populaci při doporučené dávce 0,05 mg/kg/den.

### *Úplné ukončení podávání parenterální výživy*

U tří (3) pediatrických subjektů ve skupině užívající 0,05 mg/kg/den bylo dosaženo dalšího cílového parametru nutriční autonomie do 24. týdne.

### *Snížení objemu parenterální výživy*

Na základě údajů z deníků pacientů dosáhlo ve skupině užívající 0,05 mg/kg/den primárního cílového parametru  $\geq 20\%$  snížení množství parenterální výživy podávané i.v. infuzí na konci léčby 18 (69,2 %) pacientů v porovnání se vstupní hodnotou skupiny se standardní léčbou, kde tohoto cílového parametru dosáhl 1 pacient (11,1 %).

Střední změna v objemu parenterální výživy ve 24. týdnu oproti počáteční hodnotě, zjištěná na základě údajů z deníků pacientů, byla -23,30 ( $\pm 17,50$ ) ml/kg/den, což odpovídá -41,57 % ( $\pm 28,90$ ); střední změna ve skupině se standardní léčbou byla -6,03 ( $\pm 4,5$ ) ml/kg/den (což odpovídá -10,21 % [ $\pm 13,59$ ]).

### *Zkrácení doby infuze*

Byl zaznamenán pokles doby infuze ve skupině užívající 0,05 mg/kg/den -3,03 ( $\pm 3,84$ ) hodiny/den ve 24. týdnu, což odpovídá procentuální změně -26,09 % ( $\pm 36,14$ ). V kohortě se standardní léčbou byla změna oproti počáteční hodnotě -0,21 ( $\pm 0,69$ ) hodiny/den (-1,75 % [ $\pm 5,89$ ]).

Střední snížení počtu dnů/týden potřeby parenterální výživy ve 24. týdnu oproti počáteční hodnotě, zjištěné na základě údajů z deníků pacientů, bylo -1,34 ( $\pm 2,24$ ) dnů/týden, což odpovídá procentuálnímu snížení o -21,33 % ( $\pm 34,09$ ). Ve skupině se standardní léčbou nebylo zjištěno snížení dnů na parenterální výživě podávané i.v. infuzí v týdnu.

### *Dospělí*

Teduglutid byl hodnocen v 21denní otevřené, multicentrické studii, která sledovala rozpětí dávkování u 17 pacientů s SBS rozdělených do pěti léčebných skupin s použitím dávky 0,03; 0,10 nebo 0,15 mg/kg teduglutidu jednou denně nebo dávky 0,05 nebo 0,075 mg/kg 2x denně. Výsledkem léčby byla zvýšená absorpce gastrointestinálních tekutin v množství 750-1000 ml/den spojená se zlepšením vstřebávání makronutrientů a elektrolytů, snížením množství tekutiny ve stomii či stolici, snížením

vylučování makronutrientů a zlepšením klíčových strukturálních a funkčních adaptací střevní mukózy. Strukturální adaptace byly přechodného rázu a vrátily se na původní úroveň během tří týdnů po ukončení léčby.

V pivotalní dvojité zasklepené, placebem kontrolované studii fáze III u pacientů s SBS, kteří byli závislí na parenterální výživě, bylo 43 pacientů randomizováno k podávání dávky teduglutidu 0,05 mg/kg/den a 43 pacientů k podávání placebo po dobu 24 týdnů.

Podíl pacientů, kterým byl podáván teduglutid a kteří dosáhli 20% až 100% snížení parenterální výživy ve 20. a 24. týdnu, byl statisticky významně rozdílný proti placebo skupině (27 ze 43 pacientů, 62,8 % *versus* 13 ze 43 pacientů, 30,2 %,  $p=0,002$ ). Výsledkem léčby teduglutidem bylo snížení požadavku parenterální výživy o 4,4 l/týden (z původní hodnoty 12,9 litrů v době před zahájením léčby) *versus* 2,3 l/týden (z původní hodnoty 13,2 litrů v době před zahájením léčby) u placebo ve 24. týdnu. Dvacet jedna (21) pacientů, kterým byl podáván teduglutid (48,8 %), *versus* 9 pacientů dostávajících placebo (20,9 %) dosáhlo zkrácení podávání parenterální výživy nejméně o 1 den ( $p=0,008$ ).

Celkem devadesát sedm procent (97 %) pacientů (37 z 39 pacientů léčených teduglutidem), kteří dokončili placebem kontrolovanou studii, si zvolilo možnost pokračovat v dlouhodobé prodloužené studii, ve které byla všem pacientům podávána dávka 0,05 mg/kg přípravku Revestive denně po dobu dalších 2 let. Celkově 88 pacientů vstoupilo do této prodloužené studie, z nichž 39 bylo v předchozí studii podáváno placebo a 12 bylo zařazeno do předchozí studie, ale nebylo randomizováno. 65 z 88 pacientů tuto prodlouženou studii dokončilo. Ve všech skupinách vystavených teduglutidu se vyskytly důkazy zvýšené odezvy na léčbu až po dobu 2,5 let ve smyslu snížení objemu parenterální výživy, získání dodatečných dní bez parenterální výživy za týden a dosažení postupného ukončení parenterální podpory.

Tricet (30) ze 43 pacientů léčených teduglutidem v pivotalní studii, kteří vstoupili do prodloužené studie, dokončilo celkem 30 měsíců léčby. Z toho 28 pacientů (93 %) dosáhlo 20% nebo většího snížení parenterální podpory. Z respondentů v této pivotalní studii, kteří dokončili prodlouženou studii, 21 z 22 (96 %) mělo trvalou odpověď na teduglutid po dalších 2 letech kontinuální léčby.

Střední hodnota snížení parenterální výživy ( $n = 30$ ) byla 7,55 l/týden (65,6% snížení oproti počáteční hodnotě). U deseti (10) pacientů byla postupně ukončena parenterální podpora během léčby teduglutidem po dobu 30 měsíců. Pacienti byli udržováni na teduglutidu dokonce i v případě, že nevyžadovali nadále parenterální výživu. Těchto 10 pacientů vyžadovalo parenterální nutriční podporu po dobu 1,2 až 15,5 let a před léčbou teduglutidem potřebovali od 3,5 l/týden do 13,4 l/týden parenterální nutriční podpory. Na konci studie dosáhlo 21 (70 %), 18 (60 %) a 18 (60 %) ze 30 pacientů, kteří dokončili studii, snížení parenterální podpory o 1, 2 nebo 3 dny za týden, v uvedeném pořadí.

Z 39 pacientů užívajících placebo dokončilo 29 z nich 24 měsíců léčby teduglutidem. Střední hodnota snížení parenterální výživy byla 3,11 l/týden (další 28,3% snížení). Šestnáct (16; 55,2 %) z těchto 29 pacientů dosáhlo 20% nebo větší snížení parenterální výživy. Na konci studie dosáhlo 14 (48,3 %), 7 (24,1 %) a 5 (17,2 %) pacientů snížení parenterální výživy o 1, 2 nebo 3 dny za týden, v uvedeném pořadí. U dvou (2) pacientů byla parenterální podpora během léčby teduglutidem postupně ukončena.

Z 12 pacientů, kteří nebyli randomizováni v pivotalní studii, dokončilo 6 z nich 24 měsíců léčby teduglutidem. Střední hodnota snížení parenterální výživy byla 4,0 l/týden (39,4% snížení oproti počáteční hodnotě – počátek prodloužené studie) a 4 ze 6 pacientů, kteří dokončili studii (66,7 %), dosáhli 20% nebo větší snížení parenterální podpory. Na konci studie dosáhli 3 (50 %), 2 (33 %) a 2 (33 %) pacienti snížení parenterální výživy o 1, 2 nebo 3 dny za týden, v uvedeném pořadí. U jednoho pacienta byla parenterální podpora během léčby teduglutidem postupně ukončena.

V další dvojité zasklepené, placebem kontrolované studii fáze III u pacientů s SBS, kteří byli závislí na parenterální výživě, byly pacientům podávány dávky teduglutidu 0,05 mg/kg/den ( $n=35$ ), 0,10 mg/kg/den ( $n=32$ ), nebo placebo ( $n=16$ ) po dobu 24 týdnů.

Primární analýza účinnosti ve výsledcích studie neukázala žádný statisticky významný rozdíl mezi skupinou, které byl podáván teduglutid v dávce 0,10 mg/kg/den, a placebo skupinou, zatímco podíl pacientů, kterým byla podávána doporučená dávka teduglutidu 0,05 mg/kg/den a kteří dosáhli alespoň 20% snížení parenterální výživy ve 20. a 24. týdnu, byl statisticky významný *versus* placebo skupině (46 % *versus* 6,3 %,  $p < 0,01$ ). Výsledkem léčby teduglutidem bylo snížení požadavku parenterální výživy o 2,5 l/týden (z původní hodnoty 9,6 litrů v době před zahájením léčby) *versus* 0,9 l/týden (z původní hodnoty 10,7 litrů v době před zahájením léčby) u placebo ve 24. týdnu.

Léčba teduglutidem podpořila rozšíření absorpčního epitelu významným zvýšením výšky klků v tenkém střevě.

Follow-up studie SBS se zúčastnilo šedesát pět (65) pacientů, kteří byli léčeni dalších 28 týdnů. Pacienti léčení teduglutidem setrvali na původně stanovených dávkách i po dobu fáze prodloužení, zatímco pacienti užívající původně placebo byli randomizováni k aktivní léčbě, buď k dávce 0,05, nebo 0,10 mg/kg/den.

Z pacientů, kteří dosáhli alespoň 20% snížení parenterální výživy ve 20. a 24. týdnu v původní studii, 75 % udrželo tuto reakci na léčbu teduglutidem po dobu kontinuální léčby trvajících až 1 rok.

Průměrná hodnota snížení týdenního objemu parenterální výživy byla 4,9 l/týden (52% snížení z původní hodnoty) po uplynutí roční kontinuální léčby teduglutidem.

Dvěma (2) pacientům na doporučené dávce teduglutidu byla postupně ukončena parenterální výživa ve 24. týdnu. Další jeden pacient ukončil parenterální výživu ve follow-up studii.

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Revestive u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v léčbě SBS (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpce

Teduglutid byl rychle absorbován z místa subkutánního vpichu s dosažením maximální plazmatické koncentrace po přibližně 3-5 hodinách po podání jakékoli dávky. Absolutní biologická dostupnost teduglutidu podaného subkutánně je vysoká (88 %). Po opakovaném subkutánním podání nebyla pozorována žádná kumulace teduglutidu.

### Distribuce

Po subkutánním podání u pacientů s SBS vykazuje teduglutid zdánlivý distribuční objem 26 litrů.

### Biotransformace

Metabolismus teduglutidu není zcela znám. Jelikož teduglutid je peptid, je pravděpodobné, že se bude řídit základními mechanismy metabolismu peptidů.

### Eliminace

Teduglutid má terminální poločas eliminace přibližně 2 hodiny. Po intravenózním podání byla plazmatická clearance teduglutidu přibližně 127 ml/hod/kg, což je ekvivalentní k rychlosti glomerulární filtrace. Renální vylučování bylo potvrzeno ve studii hodnotící farmakokinetiku u pacientů s poruchou funkce ledvin. Po opakovaném subkutánním podání nebyla pozorována žádná kumulace teduglutidu.

### Linearita dávky

Rychlost a rozsah absorpce teduglutidu jsou úměrné dávce při jednotlivém a opakovaném subkutánním podání až do dávky 20 mg.

## Farmakokinetika ve zvláštních populacích

### Pediatrická populace

Pomocí populačního farmakokinetického modelování založeného na FK vzorcích odebraných v populaci po subkutánním podání denní dávky 0,05 mg/kg byla prokázána podobná  $C_{max}$  teduglutidu, která řídí odpověď účinnosti, po subkutánním podání ve všech věkových skupinách (od 4 měsíců korigovaného gestačního věku do 17 let). U pediatrických pacientů ve věku od 4 měsíců do 17 let však byly v porovnání s dospělými pozorovány nižší expozice (AUC) a kratší poločas. Farmakokinetický profil teduglutidu v této pediatrické populaci, hodnocený pomocí clearance a distribučního objemu, byl odlišný od farmakokinetického profilu pozorovaného u dospělých po korekci na tělesnou hmotnost. Konkrétně se clearance snižuje se zvyšujícím se věkem jedince od 4 měsíců až po dospělost. U pediatrických pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin a u pacientů v konečném stádiu onemocnění ledvin nejsou k dispozici žádné údaje.

### Pohlaví

V klinických studiích nebyly pozorovány žádné klinicky relevantní rozdíly v závislosti na pohlaví.

### Starší pacienti

Ve studii fáze I nebyly zjištěny rozdíly ve farmakokinetice teduglutidu mezi zdravými pacienty mladšími 65 let *versus* staršími 65 let. Zkušenosti s pacienty staršími 75 let jsou omezené.

### Pacienti s poruchou funkce jater

Ve studii fáze I byly sledovány účinky poruchy funkce jater na farmakokinetiku teduglutidu po subkutánním podání 20 mg teduglutidu. Maximální expozice a celkový rozsah expozice teduglutidu po podání jednotlivé 20 mg subkutánní dávky byly nižší (o 10-15 %) u pacientů s mírnou poruchou funkce jater ve srovnání se zdravými kontrolními pacienty.

### Pacienti s poruchou funkce ledvin

Ve studii fáze I byly sledovány účinky poruchy funkce ledvin na farmakokinetiku teduglutidu po subkutánním podání 10 mg teduglutidu. S rozvojem progresivní poruchy funkce ledvin až do konečného stádia onemocnění ledvin včetně se zvýšily primární farmakokinetické parametry teduglutidu až k faktoru 2,6 ( $AUC_{inf}$ ) a 2,1 ( $C_{max}$ ) ve srovnání se zdravými pacienty.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

V studiích subchronické a chronické toxicity byly pozorovány hyperplazie ve žlučníku, hepatobiliárních cestách a vývodu slinivky. Tato pozorování byla potenciálně spojována s očekávanou zamýšlenou farmakologií teduglutidu a byla do různé míry reverzibilní během 8-13týdenního rekonvalescenčního období následujícího po chronickém podávání.

### Reakce v místě vpichu

V preklinických studiích byly pozorovány závažné granulomatózní záněty spojené s místy vpichu.

### Kancerogenita/mutagenita

Ve standardní skupině testů genotoxicity byly účinky teduglutidu negativní.

Ve studii kancerogenity na potkanech byly v souvislosti s léčbou pozorovány benigní neoplazie včetně nádorů epitelu žlučových cest u samců, kteří byli vystaveni plazmatickým koncentracím teduglutidu přibližně 32- a 155násobně vyšším, než kterých bylo dosaženo u pacientů s doporučenou denní dávkou (incidence 1 ze 44, resp. 4 ze 48). Adenomy jejunální mukózy byly pozorovány u 1 z 50 samců a 5 z 50 samců, kteří byli vystaveni plazmatickým koncentracím teduglutidu přibližně 10- a 155násobně vyšším, než kterých bylo dosaženo u pacientů s doporučenou denní dávkou. Dále byly pozorovány adenokarcinomy jejunu u samců potkanů, jimž byla podávána nejnižší testovaná dávka (rozdíl míry vystavení plazmy zvířete a člověka přibližně 10násobný).

### Reprodukční a vývojová toxicita

Studie reprodukční a vývojové toxicity hodnotící teduglutid byly provedeny na potkanech a králících při subkutánních dávkách 0, 2, 10 a 50 mg/kg/den. Teduglutid nebyl spojován s účinky na reprodukční výkonnost, *in utero* parametry nebo vývojovými parametry měřenými ve studiích zkoumajících fertilitu, embryo-fetální vývoj a pre- a postnatální vývoj. Farmakokinetické údaje prokázaly, že expozice plodů králíků a kojených mláďat potkanů teduglutidu byla velmi nízká.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Prášek

Histidin

Mannitol

Monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného

Heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného

#### Rozpouštědlo

Voda pro injekci

### **6.2 Inkompatibility**

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

### **6.3 Doba použitelnosti**

#### Neotevřené injekční lahvičky

4 roky

#### Rekonstituovaný přípravek

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při teplotě do 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska, pokud způsob rekonstituce nevyloučí riziko mikrobiologické kontaminace, přípravek má být použit okamžitě.

Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při 2 až 8 °C, pokud rekonstituce neproběhla za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

#### Prášek

3ml injekční lahvička (sklo) s gumovou zátkou (bromobutyl) obsahující 1,25 mg teduglutidu.

#### Rozpouštědlo

Předplněná injekční stříkačka (sklo) s pístem (bromobutyl) obsahující 0,5 ml rozpouštědla.

Velikost balení: 28 injekčních lahviček s práškem s 28 předplněnými injekčními stříkačkami.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Určení počtu injekčních lahviček, které jsou potřeba pro podání jedné dávky, závisí na individuální tělesné hmotnosti pacienta a doporučené dávce 0,05 mg/kg/den. Lékař musí při každé návštěvě pacienta zvážit, určit denní dávku, kterou si bude pacient aplikovat do příští návštěvy, a podle toho informovat pacienta.

Tabulka s objemy injekce podle doporučené dávky ve vztahu k tělesné hmotnosti pro pediatrické pacienty je uvedena v bodě 4.2.

Jehlu pro rekonstituci je třeba nasadit na předplněnou injekční stříkačku.

Prášek v injekční lahvičce pak musí být rozpuštěn přidáním veškerého rozpouštědla z předplněné injekční stříkačky.

Injekční lahvičkou se nesmí třepat, ale je třeba jí otáčet v dlaních a jednou jemně přetočit dnem vzhůru. Jakmile se v injekční lahvičce utvoří čirý bezbarvý roztok, je třeba jej natáhnout do injekční stříkačky o objemu 1 ml (nebo injekční stříkačky o objemu 0,5 ml nebo méně u pediatrických pacientů) se stupnicí s intervaly 0,02 ml nebo menšími (není součástí balení).

Pokud jsou potřeba dvě injekční lahvičky, je třeba opakovat postup s druhou injekční lahvičkou a natáhnout tento další injekční roztok do injekční stříkačky obsahující již roztok z první injekční lahvičky. Veškerý objem roztoku, který přesahuje předepsanou dávku v ml, musí být vytlačen a znehodnocen.

Roztok musí být podán subkutánně do očištěné oblasti na břicho, nebo pokud to není možné, na stehně (viz bod 4.2 Způsob podání) s použitím tenké jehly pro subkutánní podání vhodné pro pediatrické použití.

Podrobný návod k přípravě a injekčnímu podání přípravku Revestive je součástí příbalové informace.

Injekční roztok nesmí být podán, pokud je roztok zakalený nebo obsahuje částice.

Pouze pro jedno použití.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Všechny jehly a stříkačky je třeba zlikvidovat vhozením do odpadové nádoby na ostré předměty.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch  
Block 2 Miesian Plaza  
50 – 58 Baggot Street Lower  
Dublin 2, D02 HW68  
Irsko  
[medinfoEMEA@takeda.com](mailto:medinfoEMEA@takeda.com)

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/12/787/003



## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 30. srpna 2012

Datum posledního prodloužení registrace: 23. června 2017

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Revestive 5 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička s práškem obsahuje 5 mg teduglutidu\*.

Po rekonstituci jedna injekční lahvička obsahuje 5 mg teduglutidu v 0,5 ml roztoku, což odpovídá koncentraci 10 mg/ml.

\*Analog glukagonu podobného peptidu-2 (*glucagon-like peptide-2*, GLP-2) vyrobený v buňkách *Escherichia coli* technologií rekombinantní DNA.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.

Prášek je bílý a rozpouštědlo je čiré a bezbarvé.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Revestive je indikován k léčbě pacientů ve věku od 4 měsíců korigovaného gestačního věku se syndromem krátkého střeva (*Short Bowel Syndrome*, SBS). Stav pacientů by měl být po uplynutí období pooperační adaptace střeva stabilní.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba musí být zahájena pod dohledem lékaře se zkušenostmi v léčbě SBS.

Léčbu není vhodné zahajovat dříve, než je důvodné předpokládat, že pacient je stabilní po období intestinální adaptace. Před zahájením léčby je třeba provést optimalizaci a stabilizaci intravenózního příjmu tekutin a nutriční podpory.

Při klinickém hodnocení lékařem je třeba zvážit individuální léčebné cíle a preference pacienta. Léčbu je třeba zastavit, pokud nebude dosaženo celkové zlepšení stavu pacienta. Účinnost a bezpečnost u všech pacientů musí být pečlivě průběžně sledována podle klinických doporučení pro léčbu.

### Dávkování

#### Dospělí

Doporučená dávka přípravku Revestive je 0,05 mg/kg tělesné hmotnosti jednou denně. Objemy injekce pro aplikaci ve vztahu k tělesné hmotnosti jsou uvedeny níže v tabulce 1. Z důvodu různorodosti populace pacientů s SBS lze u některých pacientů k optimalizaci snášenlivosti léčby zvážit pečlivě monitorovanou titraci nejnižší účinné denní dávky. Pokud je dávka vynechána, má být tato dávka injekčně podána co nejdříve ten samý den.

Léčebný účinek je třeba hodnotit po 6 měsících. Omezené údaje z klinických studií potvrdily, že u některých pacientů může reakce na léčbu trvat delší dobu (tj. u pacientů, u kterých je stále zachována kontinuita střeva nebo distální/terminální část ilea); pokud nebude dosaženo celkového zlepšení po 12 měsících, je nutné přehodnotit potřebu další léčby.

U pacientů, u kterých byla postupně ukončena parenterální výživa, je doporučeno pokračování v léčbě.

*Tabulka 1*

Tělesná hmotnost	<b>Síla 5 mg</b> Objem k podání
38–41 kg	0,20 ml
42–45 kg	0,22 ml
46–49 kg	0,24 ml
50–53 kg	0,26 ml
54–57 kg	0,28 ml
58–61 kg	0,30 ml
62–65 kg	0,32 ml
66–69 kg	0,34 ml
70–73 kg	0,36 ml
74–77 kg	0,38 ml
78–81 kg	0,40 ml
82–85 kg	0,42 ml
86–89 kg	0,44 ml
90–93 kg	0,46 ml

*Pediatrická populace (≥ 1 rok)*

Léčba musí být zahájena pod dohledem lékaře se zkušenostmi v léčbě SBS u pediatrických pacientů.

Doporučená dávka přípravku Revestive u dětí a dospívajících (ve věku od 1 roku do 17 let) je stejná jako u dospělých (0,05 mg/kg tělesné hmotnosti jednou denně). Objemy injekce pro aplikaci ve vztahu k tělesné hmotnosti při použití injekční lahvičky o síle 5 mg jsou uvedeny v tabulce 2 níže. Pro pediatrické použití je také dostupná injekční lahvička o síle 1,25 mg (pacienti s tělesnou hmotností < 20 kg).

Pokud je dávka vynechána, má být tato dávka injekčně podána co nejdříve ten samý den. Doporučuje se léčebné období v délce 6 měsíců, po němž je třeba léčebný účinek vyhodnotit. U dětí mladších dvou let má být léčba vyhodnocena po 12 týdnech. U pediatrických pacientů nejsou po 6 měsících dostupné žádné údaje (viz bod 5.1).

Tabulka 2

Tělesná hmotnost	Síla 5 mg Objem k podání
10–11 kg	0,05 ml
12–13 kg	0,06 ml
14–17 kg	0,08 ml
18–21 kg	0,10 ml
22–25 kg	0,12 ml
26–29 kg	0,14 ml
30–33 kg	0,16 ml
34–37 kg	0,18 ml
38–41 kg	0,20 ml
42–45 kg	0,22 ml
46–49 kg	0,24 ml
≥ 50 kg	Viz tabulka 1 v bodě „Dospělí“.

*Pediatrická populace (ve věku od 4 měsíců do < 12 let)*

U pediatrických pacientů ve věku od 4 měsíců do < 12 let se má použít injekční lahvička přípravku Revestive o síle 1,25 mg. Informace o dávkování viz Souhrn údajů o přípravku pro přípravek Revestive 1,25 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.

Zvláštní populace

*Starší pacienti*

U pacientů ve věku nad 65 let není potřeba dávku upravit.

*Pacienti s poruchou funkce ledvin*

U dospělých nebo pediatrických pacientů s mírnou poruchou funkce ledvin není potřeba dávku upravit. U dospělých nebo pediatrických pacientů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu méně než 50 ml/min) a v konečném stádiu onemocnění ledvin je třeba denní dávku snížit o 50 % (viz bod 5.2).

*Pacienti s poruchou funkce jater*

U pacientů s mírnou a středně těžkou poruchou funkce jater není potřeba dávku upravit, jak vychází ze studie provedené s pacienty se stupněm poškození B Child-Pughovy klasifikace. Účinky přípravku Revestive nebyly zkoumány u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (viz body 4.4 a 5.2).

*Pediatrická populace (< 4 měsíce)*

U dětí do 4 měsíců korigovaného gestačního věku nejsou v současnosti dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Rekonstituovaný roztok má být podáván subkutánní injekcí jednou denně, a to střídavě do jednoho ze čtyř kvadrantů břicha. V případě, že podání do břicha není možné z důvodu bolesti, zjizvení nebo ztvrdnutí tkání, lze injekci podat do stehna. Revestive není určen k intravenóznímu nebo intramuskulárnímu podání.

Návod k rekonstituci tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

### 4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1. nebo na stopová rezidua tetracyklinu.

Aktivní maligní onemocnění nebo podezření na malignitu.

Pacienti s anamnézou výskytu maligního onemocnění gastrointestinálního traktu včetně hepatobiliárního systému a pankreatu v posledních pěti letech.

#### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Při každém podání přípravku Revestive se důrazně doporučuje zaevidovat jméno a číslo šarže přípravku, aby se zachovala spojitost mezi pacientem a šarží přípravku.

##### Dospělí

##### Kolorektální polypy

Kolonoskopii s odstraněním polypů je třeba provést při zahájení léčby přípravkem Revestive. V průběhu prvních 2 let léčby přípravkem Revestive se doporučují kolonoskopické kontroly jednou ročně (nebo alternativní zobrazovací metody). Následné kolonoskopie je doporučeno provádět minimálně v pětiletých intervalech. Na základě charakteristiky pacienta (např. věk, základní onemocnění) může být individuálně posouzena nutnost zvýšené frekvence sledování. Viz také bod 5.1. Pokud je nalezen při vyšetření polyp, doporučuje se postupovat podle aktuálních předpisů pro další sledování. V případě výskytu malignity musí být léčba přípravkem Revestive přerušena (viz bod 4.3).

##### Neoplazie gastrointestinálního traktu včetně hepatobiliárního traktu

Ve studii kancerogenity provedené na potkanech byly nalezeny benigní nádory v tenkém střevě a extrahepatálních žlučových cestách. Tato pozorování nebyla potvrzena v klinických studiích trvajících déle než jeden rok. Pokud je zjištěna neoplazie, je třeba jí odstranit. V případě výskytu malignity musí být léčba přípravkem Revestive přerušena (viz body 4.3 a 5.3).

##### Žlučník a žlučové cesty

V klinických studiích byly zaznamenány případy cholecystitidy, cholangitidy a cholelitiázy. V případě výskytu symptomů vázaných na žlučník nebo žlučové cesty je třeba přehodnotit nutnost další léčby přípravkem Revestive.

##### Onemocnění slinivky břišní

V klinických studiích byly zaznamenány nežádoucí příhody související se slinivkou břišní, jako jsou chronická a akutní pankreatitida, stenóza vývodu pankreatu, infekce pankreatu a zvýšená hladina amylázy a lipázy v krvi. V případě výskytu nežádoucích příhod souvisejících se slinivkou břišní je třeba přehodnotit nutnost další léčby přípravkem Revestive.

##### Sledování tenkého střeva, žlučníku a žlučových cest a slinivky břišní

Pacienty s SBS je třeba pečlivě sledovat podle klinických předpisů pro léčbu. To obvykle zahrnuje sledování funkce tenkého střeva, žlučníku a žlučových cest a slinivky břišní s ohledem na výskyt známek a symptomů onemocnění a je-li to indikováno, provedení dalších laboratorních vyšetření a vyšetření pomocí vhodných zobrazovacích technik.

##### Střevní obstrukce

V klinických studiích byly zaznamenány případy střevní obstrukce. V případě rekurentního výskytu intestinálních obstrukcí je třeba přehodnotit nutnost další léčby přípravkem Revestive.

##### Přetížení krevního oběhu tekutinami a elektrolytová rovnováha

Aby nedošlo k přetížení krevního oběhu tekutinami ani k dehydrataci, je nutné u pacientů léčených přípravkem Revestive pečlivě nastavení parenterální podpory. Po celou dobu léčby se mají pečlivě sledovat elektrolytová rovnováha a stav hydratace, zejména během počáteční odpovědi na léčbu a při ukončení léčby přípravkem Revestive.

##### Přetížení krevního oběhu tekutinami:

V klinických hodnoceních bylo pozorováno přetížení oběhu tekutinami. Nežádoucí příhody v podobě přetížení oběhu tekutinami se objevily nejčastěji v průběhu prvních 4 týdnů terapie a v čase se jejich závažnost snižovala.

Vzhledem ke zvýšené absorpci tekutin je třeba pacienty s kardiovaskulárním onemocněním, jako např. srdeční nedostatečností a hypertenzí, monitorovat s ohledem na přetížení oběhu tekutinami, a to především při zahájení léčby. Pacienty je třeba informovat, aby kontaktovali svého lékaře v případě náhlého váhového přírůstku, otoku obličeje, otoků kotníků a/nebo dyspnoe. Obecně je možné přetížení oběhu tekutinami předcházet vhodným a včasným vyhodnocením potřeb parenterální výživy. Toto vyhodnocení je třeba provádět častěji během prvních měsíců léčby.

V klinických hodnoceních bylo pozorováno kongestivní srdeční selhání. V případě významného zhoršení kardiovaskulárního onemocnění je třeba přehodnotit nutnost další léčby přípravkem Revestive.

#### **Dehydratace:**

Pacienti s SBS mají sklon k dehydrataci, která může vést k akutnímu selhání ledvin. U pacientů léčených přípravkem Revestive má být míra parenterální podpory snižována opatrně; parenterální podpora se nemá ukončit náhle. Po snížení míry parenterální podpory má být u pacienta posouzen stav hydratace a podle potřeby má být provedena odpovídající úprava.

#### Souběžně užívané léčivé přípravky

Pacienty, kterým jsou podávány souběžně perorální léčivé přípravky vyžadující titraci nebo přípravky s úzkým terapeutickým indexem, je třeba pečlivě sledovat kvůli možné zvýšené absorpci (viz bod 4.5).

#### Zvláštní klinické podmínky

Revestive nebyl zkoumán u pacientů se závažným, klinicky nestabilním, současně se vyskytujícím onemocněním (např. kardiovaskulární, respirační, renální onemocnění, infekce, endokrinní, jaterní onemocnění nebo onemocnění CNS) nebo u pacientů s výskytem malignit v posledních pěti letech (viz bod 4.3). Revestive je třeba předepisovat se zvýšenou opatrností.

#### Porucha funkce jater

Revestive nebyl zkoumán u pacientů s těžkou poruchou funkce jater. Data o používání u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater nenaznačují nutnost omezeného užívání.

#### Přerušení léčby

Vzhledem k riziku dehydratace je třeba při přerušení léčby přípravkem Revestive postupovat opatrně.

#### Pediatrická populace

Viz také obecná opatření pro dospělé v tomto bodě.

#### Kolorektální polypy/neoplazie

U všech dětí a dospívajících má být před zahájením léčby přípravkem Revestive proveden test okultního krvácení do stolice. Kolonoskopické/sigmoideoskopické vyšetření je požadováno, pokud existuje důkaz nevysvětlitelné přítomnosti krve ve stolici. Po dobu užívání přípravku Revestive se má u dětí a dospívajících test okultního krvácení do stolice následně provádět každý rok.

Doporučuje se provedení kolonoskopického/sigmoideoskopického vyšetření u všech dětí a dospívajících po jednom roce léčby a poté, při kontinuální léčbě přípravkem Revestive, každých 5 let nebo pokud se u nich objeví nové nebo nevysvětlitelné gastrointestinální krvácení.

#### Pomocné látky

Revestive obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce. To znamená, že přípravek je v podstatě „bez sodíku“.

Zvláštní pozornost při podávání Revestive je třeba věnovat pacientům se známou hypersenzitivitou na tetracyklin (viz bod 4.3).

#### 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné klinické farmakokinetické studie lékových interakcí. Studie *in vitro* ukázala, že teduglutid nevyvolává inhibici enzymů cytochromu P450 zodpovědných za metabolismus léků. Vzhledem k farmakodynamickým účinkům teduglutidu existuje možnost zvýšené absorpce souběžně podávaných léčivých přípravků (viz bod 4.4).

#### 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

##### Těhotenství

Údaje o podávání přípravku Revestive těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3). Podávání přípravku Revestive v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje.

##### Kojení

Není známo, zda se teduglutid vylučuje do lidského mateřského mléka. U potkanů byla průměrná hodnota koncentrace teduglutidu v mléce nižší než 3 % plazmatické koncentrace u matky po podání jedné subkutánní injekce v dávce 25 mg/kg. Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit. Podávání přípravku Revestive během kojení se z preventivních důvodů nedoporučuje.

##### Fertilita

Údaje o účincích teduglutidu na fertilitu u člověka nejsou k dispozici. Údaje ze studií na zvířatech neukazují žádnou poruchu fertility.

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Revestive má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. V klinických studiích však byly zaznamenány případy synkopy (viz bod 4.8). Tyto příhody mohou ovlivnit schopnost řídit a obsluhovat stroje.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

##### Souhrn bezpečnostního profilu

Nežádoucí účinky byly shromážděny na základě 2 placebem kontrolovaných klinických studií s teduglutidem provedených u 109 pacientů s SBS, kteří byli léčeni dávkami 0,05 mg/kg/den a 0,10 mg/kg/den po dobu 24 týdnů. Přibližně 52 % pacientů léčených teduglutidem zaznamenalo nežádoucí účinky (*versus* 36 % pacientů léčených placebem). Nejčastěji uváděnými nežádoucími účinky byly bolest břicha a distenze (45 %), infekce dýchacích cest (28 %) (zahrnující zánět nosohltanu, chřipku, infekci horních dýchacích cest a infekci dolních dýchacích cest), nauzea (26 %), reakce v místě vpichu (26 %), bolest hlavy (16 %) a zvracení (14 %). Přibližně 38 % léčených pacientů se stomií zaznamenalo komplikace související s gastrointestinální stomií. Většina těchto účinků byla mírné nebo středně závažné povahy.

U pacientů vystavených dávce teduglutidu 0,05 mg/kg/den po dobu až 30 měsíců v dlouhodobé otevřené prodloužené studii nebyly identifikovány žádné nové bezpečnostní signály.

##### Tabulkový souhrn nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou uvedeny níže a seřazeny podle tříd orgánových systémů MedDRA a četnosti. Četnosti jsou definovány takto: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ); není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti. Všechny nežádoucí účinky, identifikované po uvedení přípravku na trh, jsou psány *kurzívou*.

Frekvence	Velmi časté	Časté	Méně časté	Není známo
<b>Třídy orgánových systémů</b>				
Infekce a infestace	Infekce dýchacích cest*	<i>Onemocnění podobající se chřipce</i>		
Poruchy imunitního systému				<i>Hypersenzitivita</i>
Poruchy metabolismu a výživy		Snížená chuť k jídlu Přetížení oběhu tekutinami		
Psychiatrické poruchy		Úzkost Insomnie		
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy			
Srdeční poruchy		Kongestivní srdeční selhání		
Cévní poruchy			Synkopa	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Kašel Dyspnoe		
Gastrointestinální poruchy	Distenze břicha Bolest břicha Nauzea Zvracení	Polyp tračnicku Stenóza tračnicku Flatulence Střevní obstrukce Stenóza vývodu pankreatu Pankreatitida† Stenóza tenkého střeva	Polyp v duodenu	<i>Žaludeční polyp</i>
Poruchy jater a žlučových cest		Cholecystitida Akutní cholecystitida		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Reakce v místě vpichu‡	Periferní edém		<i>Retence tekutin</i>
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Komplikace gastrointestinální stomie			
Zahrnuje následující preferované termíny: nazofaryngitidu, chřipka, infekci horních dýchacích cest a infekci dolních dýchacích cest				
† Zahrnuje následující preferované termíny: pankreatitida, <i>akutní pankreatitida</i> a chronická pankreatitida.				
‡ Zahrnuje následující preferované termíny: hematom v místě vpichu, erytém v místě vpichu, bolest v místě vpichu, otok v místě vpichu a krvácení v místě vpichu.				

## Popis vybraných nežádoucích účinků

### Imunogenicita

V souladu s tím, že léčivé přípravky obsahující peptidy mají potenciálně imunogenní vlastnosti, může podání přípravku Revestive vyvolat tvorbu protilátek. Podle integrovaných údajů ze dvou klinických studií u dospělých s SBS (6měsíční randomizovaná, placebem kontrolovaná klinická studie následovaná 24měsíční otevřenou klinickou studií) byl vývoj protilátek proti teduglutidu u subjektů, kterým byl jednou denně subkutánně podáván teduglutid v dávce 0,05 mg/kg, 3 % (2/60) ve 3. měsíci, 17 % (13/77) v 6. měsíci, 24 % (16/67) ve 12. měsíci, 33 % (11/33) ve 24. měsíci a 48 % (14/29) ve 30. měsíci. Ve fázi 3 studie s pacienty s SBS, kterým byl podáván teduglutid po dobu  $\geq 2$  roky si 28 % pacientů vytvořilo protilátky proti proteinu *E. coli* (reziduální protein hostitelských buněk z výroby). Tvorba protilátek není spojována s klinicky relevantními zjištěními týkajícími se bezpečnosti, snížené účinnosti nebo změněné farmakokinetiky přípravku Revestive.

### Reakce v místě vpichu

Reakce v místě vpichu se vyskytly u 26 % pacientů s SBS léčených teduglutidem v porovnání s 5 % pacientů ve skupině s placebem. Reakce zahrnovaly hematom v místě vpichu, erytém v místě vpichu, bolest v místě vpichu, otok v místě vpichu a krvácení v místě vpichu (viz také bod 5.3). Většina reakcí měla středně závažný charakter a žádný z výskytů nevedl k ukončení podávání léku.



### C-reaktivní protein

Během prvních sedmi dní léčby teduglutidem byly zaznamenány mírné nárůsty C-reaktivního proteinu o přibližně 25 mg/l, které postupně klesaly při pokračující denní aplikaci injekcí. Po 24 týdnech léčby teduglutidem vykazovali pacienti malé celkové zvýšení C-reaktivního proteinu v průměru přibližně o 1,5 mg/l. Tyto změny nebyly spojeny s žádnou změnou v laboratorních parametrech, ani s žádnými hlášenými klinickými příznaky. Nedošlo k žádnému klinicky významnému střednímu zvýšení hodnoty C-reaktivního proteinu oproti počáteční hodnotě po dlouhodobé léčbě teduglutidem po dobu až 30 měsíců.

### Pediatrická populace

Do dvou dokončených klinických hodnocení bylo zařazeno 87 pediatrických pacientů (ve věku od 1 roku do 17 let), kteří dostávali teduglutid po dobu 6 měsíců. Žádný pacient neukončil účast ve studiích v důsledku nežádoucí příhody. Celkově byl bezpečnostní profil teduglutidu (včetně typu a frekvence nežádoucích účinků a imunogenicity) u dětí a dospívajících (ve věku 1–17 let) obdobný jako u dospělých.

Bezpečnostní profil ve třech dokončených klinických studiích u pediatrických pacientů (ve věku od 4 do < 12 měsíců korigovaného gestačního věku) odpovídal bezpečnostnímu profilu pozorovanému v předchozích pediatrických studiích a nebyly zjištěny žádné nové bezpečnostní problémy.

K dispozici jsou omezené dlouhodobé údaje o bezpečnosti u pediatrické populace. U dětí ve věku do 4 měsíců nejsou dostupné žádné údaje.

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

## **4.9 Předávkování**

Maximální dávka teduglutidu zkoumaná během klinického vývoje byla 86 mg/den po dobu 8 dní. Žádné neočekávané systémové nežádoucí účinky nebyly pozorovány (viz bod 4.8).

V případě předávkování má být pacient pečlivě monitorován zdravotnickým pracovníkem.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Trávicí trakt a metabolismus, různá léčiva, ATC kód: A16AX08

#### Mechanismus účinku

Přirozeně se vyskytující lidský glukagonu podobný peptid-2 (GLP-2) je peptid vylučovaný střevními L buňkami, o kterém je známo, že zvyšuje střevní a portální průtok krve, inhibuje sekreci žaludečních kyselin a snižuje střevní motilitu. Teduglutid je analog GLP-2. V několika neklinických studiích bylo pozorováno, že teduglutid chrání integritu střevní mukózy tím, že podporuje obnovu a normální růst střeva prostřednictvím zvýšení výšky klků a hloubky krypt.

#### Farmakodynamické účinky

Podobně jako GLP-2 se teduglutid skládá z řetězce 33 aminokyselin, ale aminokyselina alanin je nahrazena glycinem na druhé pozici N-koncové části. Náhrada jedné aminokyseliny ve srovnání s přirozeně se vyskytujícím GLP-2 vede k odolnosti vůči *in vivo* degradaci enzymem dipeptidyl peptidázou-IV (DPP-IV), čímž dochází k prodloužení poločasu. Teduglutid zvyšuje výšku klků a hloubku krypt střevního epitelu.

Vzhledem k zjištění vyplývajícím z preklinických studií (viz body 4.4 a 5.3) a navrženému mechanismu účinku s trofickými účinky na střevní mukózu se jeví jako možné riziko podpora vzniku neoplazií v tenkém a/nebo tlustém střevě. Provedené klinické studie nemohou vyloučit ani potvrdit toto zvýšené riziko. V průběhu klinických studií se objevilo několik případů benigních kolorektálních polypů, nicméně jejich četnost se nezvýšila ve srovnání s pacienty, kterým bylo podáváno placebo. Vedle nutnosti provést kolonoskopii a odstranění případných polypů v čase zahájení léčby (viz bod 4.4) je třeba u každého pacienta vyhodnotit potřebu zvýšené míry dohledu v závislosti na charakteristice pacienta (např. věk a základní onemocnění, předchozí výskyt polypů apod.).

## Klinická účinnost

### Pediatrická populace

#### *Pediatrická populace ve věku od 4 měsíců do < 12 měsíců*

Předkládané údaje o účinnosti jsou odvozeny z 1 kontrolované a 1 nekontrolované základní studie v délce trvání 28 týdnů a ze 2 rozšířených studií v délce až 9 cyklů (24 týdnů na cyklus) léčby teduglutidem. Tyto studie zahrnovaly kojence ve věku od 4 měsíců do < 12 měsíců korigovaného gestačního věku: 10 kojenců (2 kojenci ve věku od 4 do < 6 měsíců, 8 ve věku od 6 do < 12 měsíců) v kontrolované studii (5 v rameni s léčbou teduglutidem a 5 v rameni se standardní léčbou), 2 kojenci v nekontrolované studii (oba léčení). Ze základní kontrolované studie dokončilo studii 6 z 10 kojenců, kteří pokračovali v rozšířené studii (5 léčených a 1 neléčený). Ze základní nekontrolované studie dokončili studii 2 kojenci, kteří pokračovali ve druhé rozšířené studii (oba léčení). Kojenci v těchto studiích byli léčeni teduglutidem v dávce 0,05 mg/kg/den. Navzdory omezené velikosti vzorku v základní a rozšířené studii bylo pozorováno klinicky významné číselné snížení potřeby parenterální podpory.

#### Kontrolovaná základní studie

##### *Úplné ukončení podávání parenterální výživy*

U žádného subjektu nebylo dosaženo nutriční autonomie, tj. úplného ukončení podávání PS (parenterální podpory, parenteral support) během základní nebo rozšířené studie.

##### *Snížení objemu parenterální výživy*

Na základě údajů z deníků pacientů v kontrolované základní studii zaznamenaly 3 (60,0 %) subjekty zařazené do ramene TED a 1 (20,0 %) subjekt zařazený do ramene SOC alespoň 20% snížení objemu PS na konci léčby (EOT, end of treatment) oproti počáteční hodnotě (u 2 subjektů v rameni SOC údaje chyběly). V rameni TED byla průměrná změna v objemu PS na EOT oproti počáteční hodnotě  $-21,5 \pm 28,91$  ml/kg/den (-24,8 %). V rameni SOC byla průměrná změna v objemu PS na EOT oproti počáteční hodnotě  $-9,5 \pm 7,50$  ml/kg/den (-16,8 %).

##### *Snížení kalorií z parenterální výživy*

Na základě údajů z deníků pacientů byla v kontrolované základní studii průměrná změna v příjmu kalorií PS na EOT oproti počáteční hodnotě  $-27,0 \pm 29,47$  % u pacientů v rameni TED a  $-13,7 \pm 21,87$  % v rameni SOC.

##### *Zkrácení doby infuze*

Na základě údajů z deníků pacientů byla v kontrolované základní studii v rameni TED průměrná změna doby infuze na EOT oproti počáteční hodnotě léčby  $-3,1 \pm 3,31$  hodin/den (-28,9 %) a  $-1,9 \pm 2,01$  dne/týden (-28,5 %). V rameni SOC byla podle údajů z deníků změna doby infuze při PS na EOT oproti počáteční hodnotě  $-0,3 \pm 0,63$  hodin/den (-1,9 %) a nebyla pozorována žádná změna doby infuze v počtu dnů za týden při PS oproti počáteční hodnotě.

## Nekontrolovaná základní studie

### *Úplné ukončení podávání parenterální výživy*

U žádného z kojenců nebylo dosaženo úplného ukončení podávání PS.

### *Snížení objemu parenterální výživy*

Ze 2 kojenců, kteří byli zařazeni do studie a kteří ji dokončili, bylo zaznamenáno  $\geq 20\%$  snížení objemu PS u 1 kojence během léčby teduglutidem. Průměrná změna v objemu PS na EOT oproti počáteční hodnotě byla  $-26,2 \pm 13,61$  ml/kg/den ( $-26,7\%$ ).

### *Snížení kalorií z parenterální výživy*

U kojenců byla průměrná změna v příjmu kalorií PS na EOT oproti počáteční hodnotě  $-13,8 \pm 3,17$  kcal/kg/den ( $-25,7\%$ ).

### *Zkrácení doby infuze*

U 2 kojenců během studie nedošlo při každodenním použití PS k žádné změně v počtu hodin za den.

### *Pediatriká populace ve věku od 1 roku do 17 let*

Uvedené údaje o účinnosti jsou odvozeny ze dvou kontrolovaných studií u pediatrických pacientů v délce trvání až 24 týdnů. Tyto studie zahrnovaly 101 pacientů v následujících věkových skupinách: 5 pacientů 1–2 roky, 56 pacientů 2 až < 6 let, 32 pacientů 6 až < 12 let, 7 pacientů 12 až < 17 let a 1 pacient 17 až < 18 let. I přes omezenou velikost vzorku, která neumožnila významné statistické srovnání, byla ve všech věkových skupinách klinicky významná numerická redukce požadavku na parenterální podporu.

Teduglutid byl hodnocen v 12týdenní otevřené klinické studii, která zahrnovala 42 pediatrických pacientů ve věku od 1 roku až do 14 let se SBS, kteří byli závislí na parenterální výživě. Cíle této studie zahrnovaly vyhodnocení bezpečnosti, snášenlivosti a účinnosti teduglutidu v porovnání se standardní léčbou. Po dobu 12 týdnů byly hodnoceny tři (3) dávky teduglutidu: 0,0125 mg/kg/den ( $n = 8$ ), 0,025 mg/kg/den ( $n = 14$ ) a 0,05 mg/kg/den ( $n = 15$ ). Do kohorty se standardní léčbou bylo zařazeno pět (5) pacientů.

### *Úplné ukončení podávání parenterální výživy*

Třem subjektům (3/15, 20 %) na doporučené dávce teduglutidu byla postupně ukončena parenterální výživa do 12. týdne. Po vymývacím období v délce 4 týdnů byla u dvou z těchto pacientů znovu zahájena parenterální nutriční podpora.

### *Snížení objemu parenterální výživy*

V populaci se záměrem léčby (*intention-to-treat*, ITT) byla průměrná změna v objemu parenterální výživy ve 12. týdnů oproti počáteční hodnotě, zjištěná na základě údajů o lékařem předepsané výživě,  $-2,57 (\pm 3,56)$  l/týden, která korelovala s průměrným snížením  $-39,11\% (\pm 40,79)$ , v porovnání s  $0,43 (\pm 0,75)$  l/týden v kohortě se standardní léčbou, která korelovala se zvýšením o  $7,38\% (\pm 12,76)$ . V 16. týdnů (4 týdny po ukončení léčby) bylo snížení objemu parenterální výživy stále evidentní, avšak nižší než snížení pozorovaná ve 12. týdnů, kdy pacienti ještě užívali teduglutid (průměrné snížení  $-31,80\% (\pm 39,26)$  v porovnání se zvýšením o  $3,92\% (\pm 16,62)$  ve skupině se standardní léčbou.

### *Snížení kalorií parenterální výživy*

V ITT populaci byla průměrná změna v příjmu kalorií v parenterální výživě ve 12. týdnů oproti počáteční hodnotě, zjištěná na základě údajů o lékařem předepsané výživě,  $-35,11\% (\pm 53,04)$ . Odpovídající změna v kohortě se standardní léčbou byla  $4,31\% (\pm 5,36)$ . V 16. týdnů příjem kalorií v parenterální výživě nadále klesal s procentuálními průměrnými změnami oproti počátečním hodnotám  $-39,15\% (\pm 39,08)$  v porovnání s  $-0,87\% (\pm 9,25)$  v kohortě se standardní léčbou.

### *Zvýšení objemu enterální výživy a kalorií enterální výživy*

V ITT populaci byla průměrná změna v objemu enterální výživy ve 12. týdnu oproti počáteční hodnotě, zjištěná na základě stanovených údajů, 25,82 % ( $\pm 41,59$ ) v porovnání s 53,65 % ( $\pm 57,01$ ) v kohortě se standardní léčbou. Odpovídající zvýšení kalorií enterální výživy bylo 58,80 % ( $\pm 64,20$ ) v porovnání s 57,02 % ( $\pm 55,25$ ) v kohortě se standardní léčbou.

### *Zkrácení doby infuze*

V ITT populaci bylo průměrné snížení v počtu dní za týden s parenterální výživou ve 12. týdnu oproti počáteční hodnotě, zjištěné na základě údajů o lékařem předepsané výživě, -1,36 ( $\pm 2,37$ ) dní za týden, což odpovídá procentuálnímu snížení -24,49 % ( $\pm 42,46$ ). V kohortě se standardní léčbou nebyla zjištěna žádná změna oproti počáteční hodnotě. Čtyři pacienti (26,7 %) užívající doporučenou dávku teduglutidu dosáhli nejméně tří denní snížení potřeby parenterální výživy.

Ve 12. týdnu vykázali pacienti průměrné procentuální snížení, zjištěné na základě údajů z deníků pacientů, 35,55 % ( $\pm 35,23$ ) hodin za den v porovnání s počátečními hodnotami, což odpovídalo snížení udanému v hodinách za den použití parenterální výživy -4,18 ( $\pm 4,08$ ), zatímco pacienti v kohortě se standardní léčbou vykázali v tomto parametru ve stejném časovém bodě minimální změnu.

Další randomizovaná, dvojitě zaslepená, multicentrická studie trvající 24 týdnů byla provedena u 59 pediatrických subjektů ve věku od 1 roku až do 17 let, kteří byli závislí na parenterální výživě. Cíle zahrnovaly vyhodnocení bezpečnosti/snášenlivosti, farmakokinetiky a účinnosti teduglutidu. Byly hodnoceny dvě dávky teduglutidu: 0,025 mg/kg/den (n=24) a 0,05 mg/kg/den (n=26); do skupiny se standardní léčbou bylo zařazeno 9 subjektů. Randomizace v těchto skupinách byla stratifikována dle věku. Níže uvedené výsledky odpovídají ITT populaci při doporučené dávce 0,05 mg/kg/den.

### *Úplné ukončení podávání parenterální výživy*

U tří (3) pediatrických subjektů ve skupině užívající 0,05 mg/kg/den bylo dosaženo dalšího cílového parametru nutriční autonomie do 24. týdne.

### *Snížení objemu parenterální výživy*

Na základě údajů z deníků pacientů dosáhlo ve skupině užívající 0,05 mg/kg/den primárního cílového parametru  $\geq 20\%$  snížení množství parenterální výživy podávané i.v. infuzí na konci léčby 18 (69,2 %) subjektů v porovnání se vstupní hodnotou skupiny se standardní léčbou, kde tohoto cílového parametru dosáhl 1 subjekt (11,1 %).

Průměrná změna v objemu parenterální výživy ve 24. týdnu oproti počáteční hodnotě, zjištěná na základě údajů z deníků pacientů, byla -23,30 ( $\pm 17,50$ ) ml/kg/den, což odpovídá -41,57 % ( $\pm 28,90$ ); průměrná změna ve skupině se standardní léčbou byla -6,03 ( $\pm 4,5$ ) ml/kg/den (což odpovídá -10,21 % [ $\pm 13,59$ ]).

### *Zkrácení doby infuze*

Byl zaznamenán pokles doby infuze ve skupině užívající 0,05 mg/kg/den -3,03 ( $\pm 3,84$ ) hodiny/den ve 24. týdnu, což odpovídá procentuální změně -26,09 % ( $\pm 36,14$ ). V kohortě se standardní léčbou byla změna oproti počáteční hodnotě -0,21 ( $\pm 0,69$ ) hodiny/den (-1,75 % [ $\pm 5,89$ ]).

Průměrné snížení počtu dnů/týden potřeby parenterální výživy ve 24. týdnu oproti počáteční hodnotě, zjištěné na základě údajů z deníků pacientů, bylo -1,34 ( $\pm 2,24$ ) dnů/týden, což odpovídá procentuálnímu snížení o -21,33 % ( $\pm 34,09$ ). Ve skupině se standardní léčbou nebylo zjištěno snížení dnů na parenterální výživě podávané i.v. infuzí v týdnu.

### *Dospělí*

Teduglutid byl hodnocen v 21denní otevřené, multicentrické studii, která sledovala rozpětí dávkování u 17 pacientů s SBS rozdělených do pěti léčebných skupin s použitím dávky 0,03; 0,10 nebo 0,15 mg/kg teduglutidu jednou denně nebo dávky 0,05 nebo 0,075 mg/kg 2x denně. Výsledkem léčby byla zvýšená absorpce gastrointestinálních tekutin v množství 750-1000 ml/den spojená se zlepšením vstřebávání makroživin a elektrolytů, snížením množství tekutiny ve stolici či stoličce, snížením

vylučování makronutrientů a zlepšením klíčových strukturálních a funkčních adaptací střevní mukózy. Strukturální adaptace byly přechodného rázu a vrátily se na původní úroveň během tří týdnů po ukončení léčby.

V pivotalní dvojité zasklepené, placebem kontrolované studii fáze III u pacientů s SBS, kteří byli závislí na parenterální výživě, bylo 43 pacientů randomizováno k podávání dávky teduglutidu 0,05 mg/kg/den a 43 pacientů k podávání placebo po dobu 24 týdnů.

Podíl pacientů, kterým byl podáván teduglutid a kteří dosáhli 20% až 100% snížení parenterální výživy ve 20. a 24. týdnu, byl statisticky významně rozdílný proti placebo skupině (27 ze 43 pacientů, 62,8 % *versus* 13 ze 43 pacientů, 30,2 %,  $p=0,002$ ). Výsledkem léčby teduglutidem bylo snížení požadavku parenterální výživy o 4,4 l/týden (z původní hodnoty 12,9 litrů v době před zahájením léčby) *versus* 2,3 l/týden (z původní hodnoty 13,2 litrů v době před zahájením léčby) u placebo ve 24. týdnu. Dvacet jedna (21) pacientů, kterým byl podáván teduglutid (48,8 %), *versus* 9 pacientů dostávajících placebo (20,9 %) dosáhlo zkrácení podávání parenterální výživy nejméně o 1 den ( $p=0,008$ ).

Celkem devadesát sedm procent (97 %) pacientů (37 z 39 pacientů léčených teduglutidem), kteří dokončili placebem kontrolovanou studii, si zvolilo možnost pokračovat v dlouhodobé prodloužené studii, ve které byla všem pacientům podávána dávka 0,05 mg/kg přípravku Revestive denně po dobu dalších 2 let. Celkově 88 pacientů vstoupilo do této prodloužené studie, z nichž 39 bylo v předchozí studii podáváno placebo a 12 bylo zařazeno do předchozí studie, ale nebylo randomizováno. 65 z 88 pacientů tuto prodlouženou studii dokončilo. Ve všech skupinách vystavených teduglutidu se vyskytly důkazy zvýšené odezvy na léčbu až po dobu 2,5 let ve smyslu snížení objemu parenterální výživy, získání dodatečných dní bez parenterální výživy za týden a dosažení postupného ukončení parenterální podpory.

Tricet (30) ze 43 pacientů léčených teduglutidem v pivotalní studii, kteří vstoupili do prodloužené studie, dokončilo celkem 30 měsíců léčby. Z toho 28 pacientů (93 %) dosáhlo 20% nebo většího snížení parenterální podpory. Z respondentů v této pivotalní studii, kteří dokončili prodlouženou studii, 21 z 22 (96 %) mělo trvalou odpověď na teduglutid po dalších 2 letech kontinuální léčby.

Střední hodnota snížení parenterální výživy ( $n = 30$ ) byla 7,55 l/týden (65,6% snížení oproti počáteční hodnotě). U deseti (10) pacientů byla postupně ukončena parenterální podpora během léčby teduglutidem po dobu 30 měsíců. Pacienti byli udržováni na teduglutidu dokonce i v případě, že nevyžadovali nadále parenterální výživu. Těchto 10 pacientů vyžadovalo parenterální nutriční podporu po dobu 1,2 až 15,5 let a před léčbou teduglutidem potřebovali od 3,5 l/týden do 13,4 l/týden parenterální nutriční podpory. Na konci studie dosáhlo 21 (70 %), 18 (60 %) a 18 (60 %) ze 30 pacientů, kteří dokončili studii, snížení parenterální podpory o 1, 2 nebo 3 dny za týden, v uvedeném pořadí.

Z 39 pacientů užívajících placebo dokončilo 29 z nich 24 měsíců léčby teduglutidem. Střední hodnota snížení parenterální výživy byla 3,11 l/týden (další 28,3% snížení). Šestnáct (16; 55,2 %) z těchto 29 pacientů dosáhlo 20% nebo větší snížení parenterální výživy. Na konci studie dosáhlo 14 (48,3 %), 7 (24,1 %) a 5 (17,2 %) pacientů snížení parenterální výživy o 1, 2 nebo 3 dny za týden, v uvedeném pořadí. U dvou (2) pacientů byla parenterální podpora během léčby teduglutidem postupně ukončena.

Z 12 pacientů, kteří nebyli randomizováni v pivotalní studii, dokončilo 6 z nich 24 měsíců léčby teduglutidem. Střední hodnota snížení parenterální výživy byla 4,0 l/týden (39,4% snížení oproti počáteční hodnotě – počátek prodloužené studie) a 4 ze 6 pacientů, kteří dokončili studii (66,7 %), dosáhli 20% nebo větší snížení parenterální podpory. Na konci studie dosáhli 3 (50 %), 2 (33 %) a 2 (33 %) pacienti snížení parenterální výživy o 1, 2 nebo 3 dny za týden, v uvedeném pořadí. U jednoho pacienta byla parenterální podpora během léčby teduglutidem postupně ukončena.

V další dvojité zasklepené, placebem kontrolované studii fáze III u pacientů s SBS, kteří byli závislí na parenterální výživě, byly pacientům podávány dávky teduglutidu 0,05 mg/kg/den ( $n=35$ ), 0,10 mg/kg/den ( $n=32$ ), nebo placebo ( $n=16$ ) po dobu 24 týdnů.

Primární analýza účinnosti ve výsledcích studie neukázala žádný statisticky významný rozdíl mezi skupinou, které byl podáván teduglutid v dávce 0,10 mg/kg/den, a placebo skupinou, zatímco podíl pacientů, kterým byla podávána doporučená dávka teduglutidu 0,05 mg/kg/den a kteří dosáhli alespoň 20% snížení parenterální výživy ve 20. a 24. týdnu, byl statisticky významný *versus* placebo skupině (46 % *versus* 6,3 %,  $p < 0,01$ ). Výsledkem léčby teduglutidem bylo snížení požadavku parenterální výživy o 2,5 l/týden (z původní hodnoty 9,6 litrů v době před zahájením léčby) *versus* 0,9 l/týden (z původní hodnoty 10,7 litrů v době před zahájením léčby) u placebo ve 24. týdnu.

Léčba teduglutidem podpořila rozšíření absorpčního epitelu významným zvýšením výšky klků v tenkém střevě.

Follow-up studie SBS se zúčastnilo šedesát pět (65) pacientů, kteří byli léčeni dalších 28 týdnů. Pacienti léčení teduglutidem setrvali na původně stanovených dávkách i po dobu fáze prodloužení, zatímco pacienti užívající původně placebo byli randomizováni k aktivní léčbě, buď k dávce 0,05, nebo 0,10 mg/kg/den.

Z pacientů, kteří dosáhli alespoň 20% snížení parenterální výživy ve 20. a 24. týdnu v původní studii, 75 % udrželo tuto reakci na léčbu teduglutidem po dobu kontinuální léčby trvajících až 1 rok.

Průměrná hodnota snížení týdenního objemu parenterální výživy byla 4,9 l/týden (52% snížení z původní hodnoty) po uplynutí roční kontinuální léčby teduglutidem.

Dvěma (2) pacientům na doporučené dávce teduglutidu byla postupně ukončena parenterální výživa ve 24. týdnu. Další jeden pacient ukončil parenterální výživu ve follow-up studii.

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Revestive u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v léčbě SBS (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpce

Teduglutid byl rychle absorbován z místa subkutánního vpichu s dosažením maximální plazmatické koncentrace po přibližně 3-5 hodinách po podání jakékoli dávky. Absolutní biologická dostupnost teduglutidu podaného subkutánně je vysoká (88 %). Po opakovaném subkutánním podání nebyla pozorována žádná kumulace teduglutidu.

### Distribuce

Po subkutánním podání u pacientů s SBS vykazuje teduglutid zdánlivý distribuční objem 26 litrů.

### Biotransformace

Metabolismus teduglutidu není zcela znám. Jelikož teduglutid je peptid, je pravděpodobné, že se bude řídit základními mechanismy metabolismu peptidů.

### Eliminace

Teduglutid má terminální poločas eliminace přibližně 2 hodiny. Po intravenózním podání byla plazmatická clearance teduglutidu přibližně 127 ml/hod/kg, což je ekvivalentní k rychlosti glomerulární filtrace. Renální vylučování bylo potvrzeno ve studii hodnotící farmakokinetiku u pacientů s poruchou funkce ledvin. Po opakovaném subkutánním podání nebyla pozorována žádná kumulace teduglutidu.

### Linearita dávky

Rychlost a rozsah absorpce teduglutidu jsou úměrné dávce při jednotlivém a opakovaném subkutánním podání až do dávky 20 mg.

## Farmakokinetika ve zvláštních populacích

### Pediatriká populace

Pomocí populačního farmakokinetického modelování založeného na FK vzorcích odebraných v populaci po subkutánním podání denní dávky 0,05 mg/kg byla prokázána podobná  $C_{max}$  teduglutidu, která aktivuje odpověď na účinnost, po subkutánním podání ve všech věkových skupinách (od 4 měsíců korigovaného gestačního věku do 17 let). U pediatrických pacientů ve věku od 4 měsíců do 17 let však byly v porovnání s dospělými pozorovány nižší expozice (AUC) a kratší poločas. Farmakokinetický profil teduglutidu v této pediatrické populaci, hodnocený pomocí clearance a distribučního objemu, byl odlišný od farmakokinetického profilu pozorovaného u dospělých po korekci na tělesnou hmotnost. Konkrétně se clearance snižuje se zvyšujícím se věkem jedince od 4měsíců až po dospělost. U pediatrických pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin a u pacientů v konečném stádiu onemocnění ledvin nejsou k dispozici žádné údaje.

### Pohlaví

V klinických studiích nebyly pozorovány žádné klinicky relevantní rozdíly v závislosti na pohlaví.

### Starší pacienti

Ve studii fáze I nebyly zjištěny rozdíly ve farmakokinetice teduglutidu mezi zdravými pacienty mladšími 65 let *versus* staršími 65 let. Zkušenosti s pacienty staršími 75 let jsou omezené.

### Pacienti s poruchou funkce jater

Ve studii fáze I byly sledovány účinky poruchy funkce jater na farmakokinetiku teduglutidu po subkutánním podání 20 mg teduglutidu. Maximální expozice a celkový rozsah expozice teduglutidu po podání jednotlivé 20 mg subkutánní dávky byly nižší (o 10-15 %) u pacientů s mírnou poruchou funkce jater ve srovnání se zdravými kontrolními pacienty.

### Pacienti s poruchou funkce ledvin

Ve studii fáze I byly sledovány účinky poruchy funkce ledvin na farmakokinetiku teduglutidu po subkutánním podání 10 mg teduglutidu. S rozvojem progresivní poruchy funkce ledvin až do konečného stádia onemocnění ledvin včetně se zvýšily primární farmakokinetické parametry teduglutidu až k faktoru 2,6 ( $AUC_{inf}$ ) a 2,1 ( $C_{max}$ ) ve srovnání se zdravými pacienty.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

V studiích subchronické a chronické toxicity byly pozorovány hyperplazie ve žlučníku, hepatobiliárních cestách a vývodu slinivky. Tato pozorování byla potenciálně spojována s očekávanou zamýšlenou farmakologií teduglutidu a byla do různé míry reverzibilní během 8-13týdenního rekonvalescenčního období následujícího po chronickém podávání.

### Reakce v místě vpichu

V preklinických studiích byly pozorovány závažné granulomatózní záněty spojené s místy vpichu.

### Kancerogenita/mutagenita

Ve standardní skupině testů genotoxicity byly účinky teduglutidu negativní.

Ve studii kancerogenity na potkanech byly v souvislosti s léčbou pozorovány benigní neoplazie včetně nádorů epitelu žlučových cest u samců, kteří byli vystaveni plazmatickým koncentracím teduglutidu přibližně 32- a 155násobně vyšším, než kterých bylo dosaženo u pacientů s doporučenou denní dávkou (incidence 1 ze 44, resp. 4 ze 48). Adenomy jejunální mukózy byly pozorovány u 1 z 50 samců a 5 z 50 samců, kteří byli vystaveni plazmatickým koncentracím teduglutidu přibližně 10- a 155násobně vyšším, než kterých bylo dosaženo u pacientů s doporučenou denní dávkou. Dále byly pozorovány adenokarcinomy jejunu u samců potkanů, jimž byla podávána nejnižší testovaná dávka (rozdíl míry vystavení plazmy zvířete a člověka přibližně 10násobný).

### Reprodukční a vývojová toxicita

Studie reprodukční a vývojové toxicity hodnotící teduglutid byly provedeny na potkanech a králících při subkutánních dávkách 0, 2, 10 a 50 mg/kg/den. Teduglutid nebyl spojován s účinky na reprodukční výkonnost, *in utero* parametry nebo vývojovými parametry měřenými ve studiích zkoumajících fertilitu, embryo-fetální vývoj a pre- a postnatální vývoj. Farmakokinetické údaje prokázaly, že expozice plodů králíků a kojených mláďat potkanů teduglutidu byla velmi nízká.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Prášek

Histidin

Mannitol

Monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného

Heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného

Hydroxid sodný (pro úpravu pH)

Kyselina chlorovodíková (pro úpravu pH)

#### Rozpouštědlo

Voda pro injekci

### **6.2 Inkompatibility**

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

### **6.3 Doba použitelnosti**

#### Neotevřené injekční lahvičky

4 roky

#### Rekonstituovaný přípravek

Chemická a fyzikální stabilita byla prokázána na dobu 3 hodin při 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska, pokud způsob rekonstituce nevyloučí riziko mikrobiologické kontaminace, přípravek má být použit okamžitě.

Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při 2 až 8 °C, pokud rekonstituce neproběhla za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Chraňte před mrazem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

#### Prášek

3ml injekční lahvička (sklo) s gumovou zátkou (bromobutyl) obsahující 5 mg teduglutidu.



### Rozpouštědlo

Předplněná injekční stříkačka (sklo) s pístem (bromobutyl) obsahující 0,5 ml rozpouštědla.

Velikost balení: 1 injekční lahvička s práškem s 1 předplněnou injekční stříkačkou nebo 28 injekčních lahviček s práškem s 28 předplněnými injekčními stříkačkami.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Určení počtu injekčních lahviček, které jsou potřeba pro podání jedné dávky, závisí na individuální tělesné hmotnosti pacienta a doporučené dávce 0,05 mg/kg/den. Lékař musí při každé návštěvě pacienta zvážit, určit denní dávku, kterou si bude pacient aplikovat do příští návštěvy, a podle toho informovat pacienta.

Tabulky s objemy injekce podle doporučené dávky ve vztahu k tělesné hmotnosti pro dospělé i pediatrické pacienty jsou uvedeny v bodě 4.2.

Jehlu pro rekonstituci je třeba nasadit na předplněnou injekční stříkačku.

Prášek v injekční lahvičce pak musí být rozpuštěn přidáním veškerého rozpouštědla z předplněné injekční stříkačky.

Injekční lahvičkou se nesmí třepat, ale je třeba jí otáčet v dlaních a jednou jemně přetočit dnem vzhůru. Jakmile se v injekční lahvičce utvoří čirý bezbarvý roztok, je třeba jej natáhnout do injekční stříkačky o objemu 1 ml (nebo injekční stříkačky o objemu 0,5 ml nebo méně u pediatrických pacientů) se stupnicí s intervaly 0,02 ml nebo menšími (není součástí balení).

Pokud jsou potřeba dvě injekční lahvičky, je třeba opakovat postup s druhou injekční lahvičkou a natáhnout tento další injekční roztok do injekční stříkačky obsahující již roztok z první injekční lahvičky. Veškerý objem roztoku, který přesahuje předepsanou dávku v ml, musí být vytlačen a znehodnocen.

Roztok musí být podán subkutánně do očištěné oblasti na břicho, nebo pokud to není možné, na stehně (viz bod 4.2 Způsob podání) s použitím tenké jehly pro subkutánní podání.

Podrobný návod k přípravě a injekčnímu podání přípravku Revestive je součástí příbalové informace.

Injekční roztok nesmí být podán, pokud je roztok zakalený nebo obsahuje částice.

Pouze pro jedno použití.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Všechny jehly a stříkačky je třeba zlikvidovat vhozením do odpadové nádoby na ostré předměty.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch  
Block 2 Miesian Plaza  
50 – 58 Baggot Street Lower  
Dublin 2, D02 HW68  
Irsko  
[medinfoEMEA@takeda.com](mailto:medinfoEMEA@takeda.com)

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/12/787/001

EU/1/12/787/002

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 30. srpna 2012

Datum posledního prodloužení registrace: 23. června 2017

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY /  
BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE  
ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA  
PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA  
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO  
PŘÍPRAVKU**

**A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY / BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Dr. Boehringer-Gasse 5-11  
A-1121 Vídeň  
Rakousko

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited  
Block 2 & 3 Miesian Plaza  
50 – 58 Baggot Street Lower  
Dublin 2  
Irsko

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch  
Block 2 Miesian Plaza  
50 – 58 Baggot Street Lower,  
Dublin 2, D02 HW68  
Irsko

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

**B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

**C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

• **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

**D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

• **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,

- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

- **Povinnost uskutečnit poregistrační opatření**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu níže uvedená opatření:

Popis	Termín splnění
<p>Mezinárodní registr syndromu krátkého střeva</p> <p>Neintervenční studie (NIS) ke shromáždění dalších bezpečnostních údajů, aby bylo možné dále objasnit potenciální a identifikovaná rizika, která byla uvedena v RMP, v návaznosti na protokol schválený CHMP.</p> <p>Průběžná data pro NIS je třeba poskytovat každý druhý rok.</p> <p>Závěrečná zpráva studie</p>	<p>Čtyři průběžné zprávy budou poskytnuty během šesti měsíců po uzávěrce dat (<i>data lock point</i>, DLP), tj. Q4 2016, Q4 2018, Q4 2020 a Q4 2022.</p> <p>Q2 2033</p>

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABIČKA

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Revestive 1,25 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok  
teduglutid  
Pro děti a dospívající

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička s práškem obsahuje 1,25 mg teduglutidu. Po rekonstituci obsahuje jedna injekční lahvička 1,25 mg teduglutidu v 0,5 ml roztoku, což odpovídá koncentraci 2,5 mg/ml.

#### 3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Prášek: histidin, mannitol, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného.  
Rozpouštědlo: voda pro injekci.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok  
28 injekčních lahviček s práškem obsahujících 1,25 mg teduglutidu  
28 předplněných injekčních stříkaček obsahujících 0,5 ml rozpouštědla

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Subkutánní podání.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

Použitelné do:



**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.  
Po rekonstituci má být roztok použit okamžitě.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch  
Block 2 Miesian Plaza  
50 – 58 Baggot Street Lower  
Dublin 2, D02 HW68  
Irsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/12/787/003 28 injekčních lahviček

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Revestive 1,25 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABIČKA

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Revestive 5 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok  
teduglutid

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička s práškem obsahuje 5 mg teduglutidu. Po rekonstituci obsahuje jedna injekční lahvička 5 mg teduglutidu v 0,5 ml roztoku, což odpovídá koncentraci 10 mg/ml.

#### 3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Prášek: histidin, mannitol, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného, hydroxid sodný (pro úpravu pH), kyselina chlorovodíková (pro úpravu pH).

Rozpouštědlo: voda pro injekci.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

1 injekční lahvička s práškem obsahující 5 mg teduglutidu

1 předplněná injekční stříkačka obsahující 0,5 ml rozpouštědla

28 injekčních lahviček s práškem obsahujících 5 mg teduglutidu

28 předplněných injekčních stříkaček obsahujících 0,5 ml rozpouštědla

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Subkutánní podání.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.  
Chraňte před mrazem.  
Po rekonstituci má být roztok použit okamžitě.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch  
Block 2 Miesian Plaza  
50 – 58 Baggot Street Lower  
Dublin 2, D02 HW68  
Irsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/12/787/002 1 injekční lahvička  
EU/1/12/787/001 28 injekčních lahviček

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Revestive 5 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Revestive 1,25 mg prášek pro injekční roztok  
teduglutid  
Subkutánní podání

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

**3. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

1,25 mg

**6. JINÉ**

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Revestive 5 mg prášek pro injekční roztok  
teduglutid  
Subkutánní podání

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

**3. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

5 mg

**6. JINÉ**

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**ŠTÍTEK PŘEDPLNĚNÉ INJEKČNÍ STRÍKAČKY S ROZPOUŠTĚDLEM**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Rozpouštědlo pro Revestive

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

**3. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

0,5 ml

**6. JINÉ**

Pro rekonstituci

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **Příbalová informace: informace pro pacienta**

### **Revestive 1,25 mg prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok teduglutid Pro děti a dospívající**

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se lékaře svého dítěte, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vašemu dítěti. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění.
- Pokud se u dítěte vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to jeho lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je přípravek Revestive a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Revestive používat
3. Jak se přípravek Revestive používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Revestive uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je přípravek Revestive a k čemu se používá**

Revestive obsahuje léčivou látku teduglutid, která zlepšuje vstřebávání živin a tekutin ze zbývajících částí gastrointestinálního (trávicího) traktu (střeva) dítěte.

Revestive se používá k léčbě dětí a dospívajících (od 4 měsíců) se syndromem krátkého střeva. Syndrom krátkého střeva je porucha, která vyplývá z neschopnosti vstřebávat živiny z jídla a tekutiny v průběhu střeva. Je často způsobena chirurgickým odstraněním celého nebo části tenkého střeva.

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Revestive používat**

##### **Nepoužívejte přípravek Revestive:**

- jestliže je Vaše dítě alergické na teduglutid nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6), nebo na stopové zbytky tetracyklinu.
- jestliže má Vaše dítě nádorové onemocnění nebo je podezření, že může mít nádorové onemocnění.
- jestliže Vaše dítě v posledních pěti letech onemocnělo nádorovým onemocněním trávicího traktu, včetně jater, žlučníku, žlučových cest nebo slinivky břišní.



## **Upozornění a opatření**

Před použitím přípravku Revestive se poradte s lékařem svého dítěte:

- jestliže má Vaše dítě závažně sníženou funkci jater. Lékař to vezme úvahu při předepisování tohoto přípravku.
- jestliže Vaše dítě trpí některým kardiovaskulárním onemocněním (majícím vliv na srdce a/nebo krevní cévy), jako je vysoký krevní tlak (hypertenze) nebo má slabé srdce (srdeční nedostatečnost). Znamky a příznaky těchto onemocnění mohou být náhlý váhový přírůstek, otok obličeje, otoky kotníků a/nebo dechová nedostatečnost.
- jestliže Vaše dítě trpí dalšími závažnými chorobami, jejichž léčba není zcela pod kontrolou. Lékař to vezme v úvahu při předepisování tohoto přípravku.
- jestliže má Vaše dítě sníženou funkci ledvin. Lékař může na základě této informace stanovit nižší dávku tohoto přípravku.

Při zahájení léčby přípravkem Revestive a v jejím průběhu může lékař upravit množství tekutin nebo výživy, které jsou dítěti podávány do žíly.

### Lékařská vyšetření před léčbou a během léčby přípravkem Revestive

Před zahájením léčby tímto přípravkem bude Vašemu dítěti proveden test na zjištění přítomnosti krve ve stolici. Pokud v jeho stolici bude zjištěna nevysvětlitelná přítomnost krve, bude Vašemu dítěti také provedena kolonoskopie (vyšetření, které umožňuje prohlédnout vnitřek střeva a konečníku na zjištění přítomnosti polypů (malé abnormální výrůstky) a jejich případné odstranění). Pokud jsou polypy nalezeny před léčbou přípravkem Revestive, rozhodne lékař o tom, zda má Vaše dítě tento přípravek používat. Revestive se nesmí používat, jestliže kolonoskopie prokáže nádorové onemocnění. Pokud bude Vaše dítě pokračovat v léčbě přípravkem Revestive, bude lékař provádět další kolonoskopická vyšetření. Lékař bude sledovat obsah tekutin a elektrolytů v těle dítěte, protože jejich nerovnováha by mohla způsobit přetížení oběhu tekutinami nebo dehydrataci.

Lékař bude pečlivě sledovat funkci tenkého střeva Vašeho dítěte a dále známky a příznaky možných onemocnění žlučníku, žlučových cest a slinivky břišní.

## **Děti a dospívající**

### Děti ve věku do 4 měsíců

Tento přípravek se nemá používat u dětí ve věku do 4 měsíců, protože v této věkové skupině jsou omezené zkušenosti s přípravkem Revestive.

## **Další léčivé přípravky a přípravek Revestive**

Informujte lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru o všech lécích, které Vaše dítě používá, které v nedávné době používalo nebo které možná bude používat.

Přípravek Revestive může ovlivnit vstřebávání jiných léčiv trávicím traktem, a také jejich účinnost. Lékař může upravit dávkování ostatních léků.

## **Těhotenství a kojení**

Pokud je Vaše dítě těhotné nebo kojí, užívání přípravku Revestive se nedoporučuje.

Pokud je Vaše dítě těhotné nebo kojí, může být těhotné, nebo plánuje otěhotnět, poradte se s lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou dříve, než začne tento přípravek používat.

## **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Tento přípravek může způsobit, že Vaše dítě budete mít závratě. Pokud se u něj tento stav projeví, nesmí řídit, jezdit na kole ani obsluhovat stroje, dokud se nebude cítit lépe.

## **Důležitá informace o některých složkách přípravku Revestive**

Tento přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce. To znamená, že přípravek je v podstatě „bez sodíku“.

Zvláštní pozornost je třeba, jestliže je Vaše dítě precitlivělé na tetracyklin (viz bod „**Nepoužívejte přípravek Revestive**“).

### **3. Jak se přípravek Revestive používá**

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se s lékařem Vašeho dítěte, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

#### Dávkování

Doporučená dávka přípravku pro Vaše dítě je 0,05 mg na kilogram tělesné hmotnosti na den. Dávka bude podávána v mililitrech (ml) roztoku.

Lékař stanoví podle tělesné hmotnosti Vašeho dítěte dávku, která je určena právě pro něj. Lékař Vám sdělí, jakou dávku aplikovat. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se s lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

#### Jak užívat Revestive

Revestive se podává injekcí pod kůži (subkutánně) jednou denně. Injekci si může pacient aplikovat sám nebo ji může aplikovat jiná osoba, např. lékař, jeho/její asistent nebo zdravotní sestra pro domácí péči. Pokud lék podáváte Vy nebo jej podává ošetřovatel, musíte být Vy nebo ošetřovatel adekvátně vyškolen(a) lékařem nebo zdravotní sestrou. Podrobný návod k podání injekcí najdete na konci této příbalové informace.

Při každém podání přípravku Revestive Vašemu dítěti se důrazně doporučuje zaevidovat jméno a číslo šarže přípravku, aby se zachoval přehled o použitých šaržích.

#### **Jestliže jste použil(a) více přípravku Revestive, než jste měl(a)**

Jestliže jste použil(a) více přípravku Revestive, než bylo předepsáno lékařem, kontaktujte ihned svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru.

#### **Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Revestive**

Pokud zapomenete aplikovat tento přípravek (nebo si jej nemůžete aplikovat v obvyklý čas), použijte jej co nejdříve ten samý den. Nikdy neužívejte více než jednu injekci v jednom dni. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

#### **Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Revestive**

Používejte tento přípravek tak dlouho, jak Vašemu dítěti předepsal lékař. Nepřestávejte používat tento přípravek bez předešlé konzultace s lékařem, protože náhlé přerušení léčby může způsobit změny v rovnováze tekutin v těle Vašeho dítěte.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se lékaře Vašeho dítěte, lékárníka nebo zdravotní sestry.

### **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

## **Vyhledejte okamžitou lékařskou péči, pokud se objeví tyto nežádoucí účinky:**

### **Časté** (mohou se vyskytnout až u 1 z 10 osob):

- Městnavé srdeční selhání. Kontaktujte lékaře, pokud Vaše dítě pocítuje únavu, dechovou nedostatečnost, otoky kotníků nebo nohou nebo otok obličeje.
- Zánět slinivky břišní (pankreatitida). Kontaktujte lékaře nebo pohotovost, jestliže má Vaše dítě silnou bolest břicha a horečku.
- Střevní obstrukce (neprůchodnost střev). Kontaktujte lékaře nebo pohotovost, jestliže má Vaše dítě silnou bolest břicha, zvracení a zácpu.
- Snížený odtok žluči ze žlučníku a/nebo zánět žlučníku. Kontaktujte lékaře nebo pohotovost, jestliže se objeví zežloutnutí kůže a očního bělma, svědění, tmavá moč a světle zbarvená stolice, nebo bolest v pravé horní oblasti nebo střední oblasti břicha.

### **Méně časté** (mohou se vyskytnout až u 1 ze 100 osob):

- Mdloby. Pokud je srdeční tep a dýchání normální a Vaše dítě se probere rychle, informujte svého lékaře. V ostatních případech vyhledejte pomoc, jakmile to bude možné.

### **Další nežádoucí účinky zahrnují:**

#### **Velmi časté** (mohou se vyskytnout u více než 1 z 10 osob):

- infekce dýchacích cest (jakákoli infekce obličejových dutin, hrtanu, dýchacích cest nebo plic)
- bolest hlavy
- bolest břicha, nadmuté břicho, nauzea (pocit na zvracení), otok v oblasti střevní stomie (umělý vývod pro odvod stolice), zvracení
- zčervenání, bolest nebo otok v místě vpichu

#### **Časté** (mohou se vyskytnout až u 1 z 10 osob):

- chřipka (influenza) nebo chřipkové příznaky
- snížená chuť k jídlu
- otok rukou a/nebo chodidel
- potíže se spánkem, úzkost
- kašel, dechová nedostatečnost
- polypy (male abnormální výrůstky) v tlustém střevě
- zvýšený odchod střevních plynů (flatulence)
- zúžení nebo blokáda vývodu slinivky břišní, což může vest k zánětu slinivky břišní
- zánět žlučníku

#### **Méně časté** (mohou se vyskytnout až u 1 ze 100 osob):

- polypy (malé abnormální výrůstky) v tenkém střevě

#### **Není známo** (frekvenci z dostupných údajů nelze určit):

- alergická reakce (hypersenzitivita)
- zadržování tekutin
- polypy (malé abnormální výrůstky) v žaludku

### **Použití u dětí a dospívajících**

Nežádoucí účinky u dětí a dospívajících byly obecně obdobné jako nežádoucí účinky pozorované u dospělých.

U dětí ve věku do 4 měsíců jsou omezené zkušenosti.

### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vašeho dítěte vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to lékaři Vašeho dítěte nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této

příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. Jak přípravek Revestive uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce, injekční lahvičce a předplněné injekční stříkačce za Použitelné do:. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Z mikrobiologického hlediska má být roztok použit okamžitě po rekonstituci. Nicméně chemická a fyzikální stabilita byla prokázána po dobu 24 hodin při teplotě 25 °C.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete, že je roztok zakalený nebo obsahuje částičky.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

Všechny jehly a stříkačky je třeba zlikvidovat vhozením do odpadové nádoby na ostré předměty.

## **6. Obsah balení a další informace**

### **Co přípravek Revestive obsahuje**

- Léčivou látkou je teduglutid. Jedna injekční lahvička prášku obsahuje 1,25 mg teduglutidu. Po rekonstituci obsahuje jedna injekční lahvička 1,25 mg teduglutidu v 0,5 ml roztoku, což odpovídá koncentraci 2,5 mg/ml.
- Dalšími složkami jsou histidin, mannitol, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného.
- Rozpouštědlo obsahuje vodu pro injekci.

### **Jak přípravek Revestive vypadá a co obsahuje toto balení**

Revestive je prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok (1,25 mg teduglutidu v injekční lahvičce, 0,5 ml rozpouštědla v předplněné injekci).

Prášek je bílý a rozpouštědlo je čiré a bezbarvé.

Revestive se dodává v baleních po 28 injekčních lahvičkách s práškem s 28 předplněnými injekčními stříkačkami.

## **Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce**

### **Držitel rozhodnutí o registraci**

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch  
Block 2 Miesian Plaza  
50 – 58 Baggot Street Lower  
Dublin 2, D02 HW68  
Irsko

### **Výrobce**

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited  
Block 2 & 3 Miesian Plaza  
50 – 58 Baggot Street Lower  
Dublin 2  
Irsko

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch  
Block 2 Miesian Plaza  
50 – 58 Baggot Street Lower,  
Dublin 2, D02 HW68  
Irsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

#### **België/Belgique/Belgien**

Takeda Belgium NV  
Tel/Tél: +32 2 464 06 11  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **Lietuva**

Takeda, UAB  
Tel: +370 521 09 070  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **България**

Такеда България ЕООД  
Тел.: +359 2 958 27 36  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Takeda Belgium NV  
Tel/Tél: +32 2 464 06 11  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **Česká republika**

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.  
Tel: +420 234 722 722  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **Magyarország**

Takeda Pharma Kft.  
Tel: +36 1 270 7030  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **Danmark**

Takeda Pharma A/S  
Tlf: +45 46 77 10 10  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **Malta**

Takeda HELLAS S.A.  
Tel: +30 210 6387800  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **Deutschland**

Takeda GmbH  
Tel: +49 (0)800 825 3325  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **Nederland**

Takeda Nederland B.V.  
Tel: +31 20 203 5492  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **Eesti**

Takeda Pharma AS  
Tel: +372 6177 669  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **Norge**

Takeda AS  
Tlf: +47 800 800 30  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **Ελλάδα**

Takeda ΕΛΛΑΣ ΑΕ

#### **Österreich**

Takeda Pharma Ges.m.b.H.

Τηλ: +30 210 6387800  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **España**

Takeda Farmacéutica España, S.A  
Tel: +34 917 90 42 22  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **France**

Takeda France SAS  
Tel. + 33 1 40 67 33 00  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **Hrvatska**

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 377 88 96  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **Ireland**

Takeda Products Ireland Ltd  
Tel: 1800 937 970  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **Italia**

Takeda Italia S.p.A.  
Tel: +39 06 502601  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **Κύπρος**

Takeda ΕΛΛΑΣ ΑΕ  
Τηλ: +30 210 6387800  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **Latvija**

Takeda Latvia SIA  
Tel: +371 67840082  
medinfoEMEA@takeda.com

Tel: +43 (0) 800-20 80 50  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **Polska**

Takeda Pharma Sp. z o.o.  
tel: +48223062447  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **Portugal**

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.  
Tel: + 351 21 120 1457  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **România**

Takeda Pharmaceuticals SRL  
Tel: +40 21 335 03 91  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **Slovenija**

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.  
Tel: + 386 (0) 59 082 480  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **Slovenská republika**

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 (2) 20 602 600  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **Suomi/Finland**

Takeda Oy  
Puh/Tel: 0800 774 051  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **Sverige**

Takeda Pharma AB  
Tel: 020 795 079  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **United Kingdom (Northern Ireland)**

Takeda UK Ltd  
Tel: +44 (0) 2830 640 902  
medinfoEMEA@takeda.com

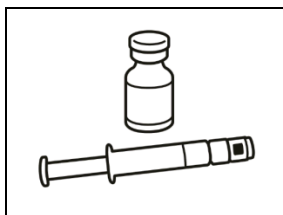
### **Tato příbalová informace byla naposledy revidována.**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>. Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.

## Návod pro přípravu a podání přípravku Revestive

### **Důležité informace:**

- Před použitím přípravku Revestive si přečtěte příbalovou informaci.
- Přípravek Revestive je určen pouze pro podání injekcí pod kůži (subkutánní injekce).
- Nepodávejte injekci Revestive do žíly (intravenózně) nebo do svalu (intramuskulárně).
- Uchovávejte přípravek Revestive mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte přípravek Revestive po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce, injekční lahvičce a předplněné injekční stříkačce. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).
- Chraňte před mrazem.
- Z mikrobiologického hlediska by měl být roztok použit okamžitě po rekonstituci. Nicméně chemická a fyzikální stabilita byla prokázána po dobu 24 hodin při teplotě 25 °C.
- Nepoužívejte přípravek Revestive, pokud si všimnete, že je roztok zakalený nebo obsahuje částice.
- Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.
- Zlikvidujte všechny jehly a injekční stříkačky vhozením do nádoby na ostré předměty.



#### Součásti balení:

- 28 injekčních lahviček s 1,25 mg teduglutidu v prášku
- 28 předplněných injekčních stříkaček s rozpouštědlem

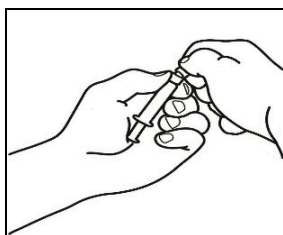
#### Další nutný materiál, který není obsažen v balení:

- jehly pro rekonstituci (velikost 22G, délka 1½“ (0,7 x 40 mm))
- 0,5ml nebo 1ml injekční stříkačky (se stupnicí s intervalem 0,02 ml nebo menším). ***U dětí je možné použít injekční stříkačku o objemu 0,5 ml (nebo menším)***
- tenké injekční jehly pro subkutánní injekci (např. velikost 26G, délka 5/8“ (0,45 x 16 mm) nebo menší pro děti, podle uvážení)
- ubrousky napuštěné alkoholem
- tampóny napuštěné alkoholem
- nádoba odolná proti propíchnutí pro bezpečnou likvidaci použitých stříkaček a jehel

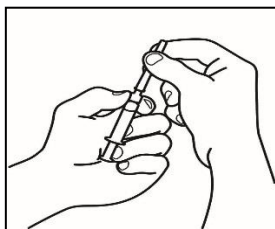
**POZNÁMKA:** Než začnete s přípravou, ujistěte se, že máte čistou pracovní plochu a umyté ruce.

### **1. Sestavte předplněnou injekční stříkačku**

Jakmile máte připraveny všechny součásti, je třeba sestavit předplněnou injekční stříkačku. Postupujte následovně.



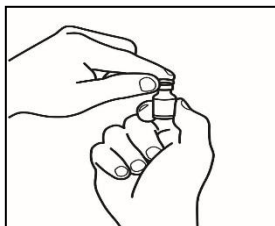
1.1 Uchopte předplněnou injekční stříkačku s rozpouštědlem a odlomte horní část bílého plastového uzávěru, pak je stříkačka připravena k připojení jehly pro rekonstituci.



1.2 Připojte jehlu pro rekonstituci (22G, 1½" (0,7 x 40 mm)) k sestavené předplněné injekční stříkačce našroubováním ve směru hodinových ručiček.

## 2. Rozpusťte prášek

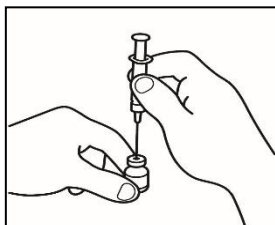
Nyní jste připraveni rozpustit prášek v rozpouštědle.



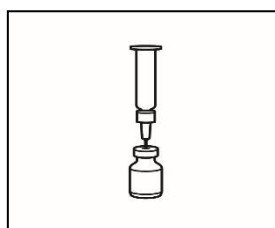
2.1 Odstraňte modré odlamovací víčko z injekční lahvičky s práškem, otřete vršek injekční lahvičky ubrouskem napuštěným alkoholem a nechte jej uschnout. Nedotýkejte se uzávěru injekční lahvičky.



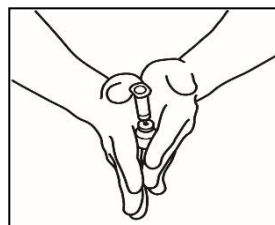
2.2 Odstraňte kryt z jehly pro rekonstituci na sestavené předplněné injekční stříkačce s rozpouštědlem, aniž byste se dotkl(a) špičky jehly.



2.3 Uchopte injekční lahvičku s práškem, vpíchněte jehlu pro rekonstituci nasazenou na sestavenou předplněnou injekční stříkačku do středu gumové zátky, jemně stlačte píst až dolů a vstříkněte veškeré rozpouštědlo do injekční lahvičky.



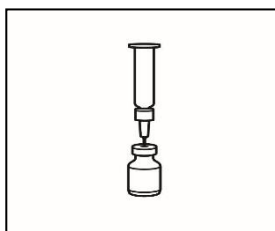
2.4 Nechte jehlu na rekonstituci a prázdnou injekční stříkačku v injekční lahvičce. Ponechte injekční lahvičku v klidu po dobu přibližně 30 vteřin.



2.5 Jemně otáčejte injekční lahvičku mezi dlaněmi po dobu asi 15 vteřin. Poté jednou jemně otočte injekční lahvičku dnem vzhůru s jehlou na rekonstituci a prázdnou injekční stříkačkou stále v injekční lahvičce.

**POZNÁMKA:** Netřepte injekční lahvičkou. Třepání může v injekční lahvičce vytvořit pěnu, která ztěžuje natažení roztoku z lahvičky.





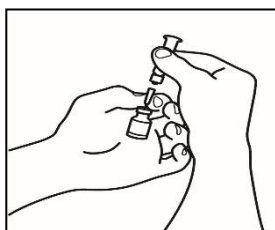
2.6 Ponechte injekční lahvičku v klidu po dobu asi dvou minut.

2.7 Zkontrolujte, zda se v injekční lahvičce neobjeví nerozpuštěný prášek. Pokud zůstává zbytek prášku nerozpuštěný, opakujte kroky 2.5 a 2.6. Netřepte injekční lahvičkou. Pokud stále zůstává v roztoku nerozpuštěný prášek, znehodnoťte injekční lahvičku a začněte s přípravou znovu od začátku s novou injekční lahvičkou.

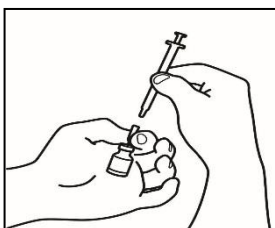
**POZNÁMKA:** Konečný roztok má být čirý. Pokud je roztok zakalený nebo obsahuje částice, nepodávejte jej.

**POZNÁMKA:** Jakmile je roztok připraven, má být použit okamžitě. Je možné jej uchovávat při teplotě do 25°C a maximální délka uchovávání je dvacet čtyři hodin.

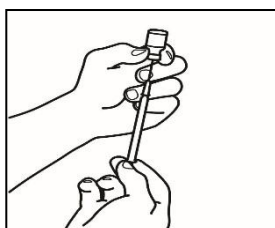
### 3. Připravte injekční stříkačku



3.1 Vytáhněte injekční stříkačku pro rekonstituci z jehly na rekonstituci, která je stále v injekční lahvičce, a injekční stříkačku pro rekonstituci zlikvidujte.

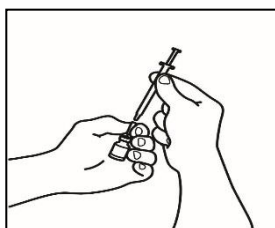


3.2 Uchopte injekční stříkačku a připojte ji na jehlu na rekonstituci, která je stále v injekční lahvičce.

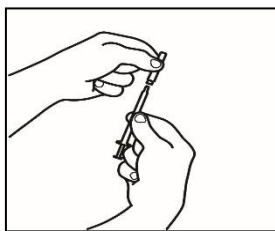


3.3 Otočte injekční lahvičku dnem vzhůru, zasuňte hrot jehly pro rekonstituci blíže zátku a jemně vytahujte píst tak, aby veškerý lék naplnil stříkačku.

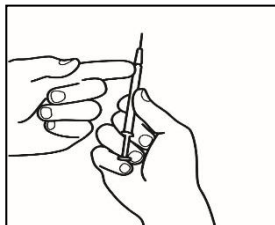
**POZNÁMKA:** Pokud Vašemu dítěti lékař předepsal užívání dvou injekčních lahviček, připravte druhou předplněnou injekční stříkačku s rozpouštědlem a druhou injekční lahvičku s práškem tak, jak je uvedeno v hlavních krocích 1 a 2. Natáhněte roztok z druhé injekční lahvičky do stejné injekční stříkačky opakováním hlavního kroku 3.



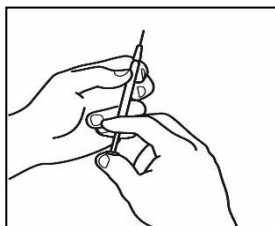
3.4 Vytáhněte injekční stříkačku z jehly pro rekonstituci a ponechte jehlu v injekční lahvičce. Odložte injekční lahvičku s jehlou pro rekonstituci do nádoby na ostré předměty.



3.5 Vezměte injekční jehlu, ale nesundávejte z ní plastový kryt jehly. Nasadíte jehlu na injekční stříkačku s lékem.

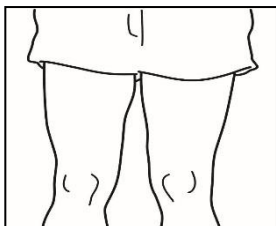
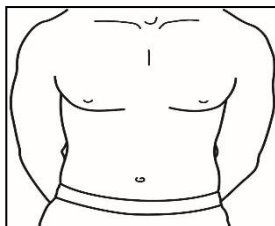


3.6 Zkontrolujte, zda jsou ve stříkačce přítomny vzduchové bubliny. Pokud ano, jemně poklepejte na stříkačku, dokud se bubliny nevznosí na hladinu roztoku. Poté jemně stlačte píst, abyste vzduch vytlačil(a).



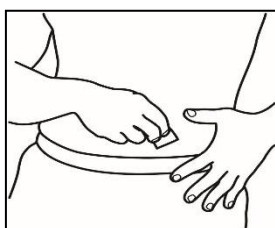
3.7 Dávka pro dítě v ml byla stanovena lékařem Vašeho dítěte. Kryt jehly ponechte stále nasazený a vytlačte veškerý přebytečný objem ze stříkačky, dokud nezůstane ve stříkačce jen Vaše dávka.

#### 4. Proved'te injekci roztoku

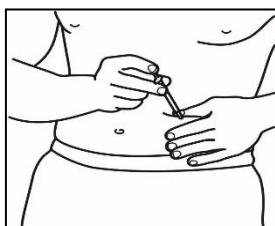


4.1 Najděte v oblasti břicha dítěte, nebo pokud dítě trpí bolestí nebo zjizvením tkání na břiše, na jeho stehně místo, kam je pro Vás snadné vpíchnout injekci (viz obrázek).

**POZNÁMKA:** Nepoužívejte pro vpich každý den stejnou oblast – střídějte strany (používejte horní, dolní a levou a pravou stranu břicha dítěte), abyste se vyhnul(a) nepříjemnému pocitu. Vyhněte se oblastem, které jsou zanícené, oteklé, zjizvené nebo zakryté pihou, mateřským znaménkem či jinou lézí.



4.2 Očistěte vybrané místo vpichu na kůži tampónem napuštěným alkoholem, používejte krouživé pohyby směrem ven. Nechte místo oschnout na vzduchu.



4.3 Odstraňte plastový kryt jehly připravené injekční stříkačky. Jednou rukou jemně uchopte čistou kůži v místě vpichu. Druhou rukou uchopte stříkačku, jako byste uchopil(a) tužku. Ohněte zápěstí dozadu a rychle vpíchněte jehlu pod úhlem 45°.

4.4 Mírně povytáhněte píst. Pokud se ve stříkačce objeví krev, vytáhněte jehlu a nahrad'te ji na injekční stříkačce čistou jehlou stejné velikosti. Lék ve stříkačce můžete stále použít. Pokuste se vpíchnout lék do jiného místa v oblasti očištěné kůže.

4.5 Pomalu vstříkněte přípravek setrvalým tlakem na píst, dokud není veškerý lék podán a stříkačka prázdná.

4.6 Vytáhněte jehlu přímo z kůže a odložte ji spolu s injekční stříkačkou do nádoby na ostré předměty. Může nastat malé krvácení. Pokud je to nutné, jemně přitiskněte na místo vpichu tampon napuštěný alkoholem nebo čtverec gázy 2x2, dokud se krvácení nezastaví.

4.7 Zlikvidujte všechny jehly a stříkačky vhozením do odpadové nádoby na ostré předměty nebo nádoby s pevnými stěnami (např. láhev od čističe s víkem). Tato nádoba musí být odolná proti propíchnutí (na vrchu a ze stran). Pokud potřebujete odpadovou nádobu na ostré předměty, prosím, kontaktujte lékaře Vašeho dítěte.

## **Příbalová informace: informace pro pacienta**

### **Revestive 5 mg, prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok teduglutid**

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je přípravek Revestive a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Revestive používat
3. Jak se přípravek Revestive používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Revestive uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je přípravek Revestive a k čemu se používá**

Revestive obsahuje léčivou látku teduglutid, která zlepšuje vstřebávání živin a tekutin ze zbývajících částí gastrointestinálního (trávicího) traktu (střeva).

Revestive se používá k léčbě dospělých, dětí a dospívajících (ve věku 4 měsíce a více) se syndromem krátkého střeva. Syndrom krátkého střeva je porucha, která vyplývá z neschopnosti vstřebávat živiny z jídla a tekutiny v průběhu střeva. Je často způsobena chirurgickým odstraněním celého nebo části tenkého střeva.

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Revestive používat**

##### **Nepoužívejte přípravek Revestive:**

- jestliže jste alergický(á) na teduglutid nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6), nebo na stopové zbytky tetracyklinu.
- jestliže máte nádorové onemocnění nebo je podezření, že můžete mít nádorové onemocnění.
- jestliže jste v posledních pěti letech onemocněl(a) nádorovým onemocněním trávicího traktu, včetně jater, žlučníku, žlučových cest nebo slinivky břišní.

##### **Upozornění a opatření**

Před použitím přípravku Revestive se poradte se svým lékařem

- jestliže máte závažně sníženou funkci jater. Váš lékař to vezme úvahu při předepisování tohoto přípravku.

- jestliže trpíte některým kardiovaskulárním onemocněním (majícím vliv na srdce a/nebo krevní cévy), jako je vysoký krevní tlak (hypertenze) nebo máte slabé srdce (srdeční nedostatečnost). Znamky a příznaky těchto onemocnění mohou být náhlý váhový přírůstek, otok obličeje, otoky kotníků a/nebo dechová nedostatečnost.
- jestliže trpíte dalšími závažnými chorobami, jejichž léčba není zcela pod kontrolou. Váš lékař to vezme v úvahu při předepisování tohoto přípravku.
- jestliže máte sníženou funkci ledvin. Váš lékař může na základě této informace stanovit nižší dávku tohoto přípravku.

Při zahájení léčby přípravkem Revestive a v jejím průběhu může Váš lékař upravit množství tekutin nebo výživy, které jsou Vám podávány do žíly.

#### Lékařská vyšetření před léčbou a během léčby přípravkem Revestive

Než zahájíte léčbu tímto přípravkem, Váš lékař musí provést kolonoskopii (vyšetření, které umožňuje prohlédnout vnitřek střeva a konečnicku), aby zjistil, zda se zde vyskytují polypy (malé abnormální výrůstky) a odstranil je. Doporučuje se, aby Váš lékař prováděl tato vyšetření jednou ročně během prvních 2 let po zahájení léčby a pak minimálně v pětiletých intervalech. Pokud jsou polypy nalezeny před nebo během léčby přípravkem Revestive, Váš lékař rozhodne o tom, zda budete pokračovat v používání tohoto přípravku. Revestive se nesmí používat, jestliže kolonoskopie prokáže nádorové onemocnění. Lékař bude sledovat obsah tekutin a elektrolytů ve Vašem těle, protože jejich nerovnováha by mohla způsobit přetížení oběhu tekutinami nebo dehydrataci.

Váš lékař bude pečlivě sledovat funkci Vašeho tenkého střeva a dále známky a příznaky možných onemocnění žlučníku, žlučových cest a slinivky břišní.

#### **Děti a dospívající**

##### Lékařská vyšetření před léčbou a během léčby přípravkem Revestive

Než zahájíte léčbu tímto přípravkem, musí Vám být proveden test na zjištění přítomnosti krve ve stolici. Pokud bude ve Vaší stolici zjištěna nevysvětlitelná přítomnost krve, bude Vám také provedena kolonoskopie (vyšetření, které umožňuje prohlédnout vnitřek střeva a konečnicku na zjištění přítomnosti polypů (malé abnormální výrůstky) a jejich případné odstranění). Pokud jsou polypy nalezeny před léčbou přípravkem Revestive, Váš lékař rozhodne o tom, zda máte tento přípravek používat. Revestive se nesmí používat, jestliže kolonoskopie prokáže nádorové onemocnění. Pokud budete pokračovat v léčbě přípravkem Revestive, bude Váš lékař provádět další kolonoskopická vyšetření. Lékař bude sledovat obsah tekutin a elektrolytů ve Vašem těle, protože jejich nerovnováha by mohla způsobit přetížení oběhu tekutinami nebo dehydrataci.

##### Děti ve věku do 4 měsíců

Tento přípravek se nemá používat u dětí ve věku do 4 měsíců, protože v této věkové skupině jsou omezené zkušenosti s přípravkem Revestive.

#### **Další léčivé přípravky a přípravek Revestive**

Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru o všech lécích, které používáte, které jste v nedávné době používal(a) nebo které možná budete používat.

Přípravek Revestive může ovlivnit vstřebávání jiných léčiv trávicím traktem, a také jejich účinnost. Váš lékař může upravit dávkování ostatních léků.

#### **Těhotenství a kojení**

Pokud jste těhotná nebo kojíte, užívání přípravku Revestive se nedoporučuje.

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou dříve, než začnete tento přípravek používat.

## **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Tento přípravek může způsobit, že budete mít závratě. Pokud se u Vás tento stav projeví, neříd'te ani neobsluhujte stroje, dokud se nebudete cítit lépe.

## **Důležitá informace o některých složkách přípravku Revestive**

Tento přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce. To znamená, že přípravek je v podstatě „bez sodíku“.

Zvláštní pozornost je třeba, jestliže jste precitlivělý(á) na tetracyklin (viz bod „**Nepoužívejte přípravek Revestive**“).

## **3. Jak se přípravek Revestive používá**

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

### Dávkování

Doporučená dávka přípravku je 0,05 mg na kilogram tělesné hmotnosti na den. Dávka bude podávána v mililitrech (ml) roztoku.

Váš lékař stanoví podle Vaší tělesné hmotnosti dávku, která je určena právě pro Vás. Váš lékař Vám sdělí, jakou dávku si aplikovat. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

### Použití u dětí a dospívajících

Revestive lze používat u dětí a dospívajících (od 4 měsíců). Používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře.

### Jak užívat Revestive

Revestive se podává injekcí pod kůži (subkutánně) jednou denně. Injekci si může pacient aplikovat sám nebo ji může aplikovat jiná osoba, např. lékař, jeho/její asistent nebo zdravotní sestra pro domácí péči. Pokud si lék podáváte Vy nebo Vám jej podává ošetřovatel, musíte být Vy nebo Váš ošetřovatel adekvátně vyškolen(a) Vaším lékařem nebo zdravotní sestrou. Podrobný návod k podání injekcí najdete na konci této příbalové informace.

Při každém podání přípravku Revestive Vám nebo Vašemu dítěti se důrazně doporučuje zaevidovat jméno a číslo šarže přípravku, aby se zachoval přehled o použitých šaržích.

## **Jestliže jste použil(a) více přípravku Revestive, než jste měl(a)**

Jestliže jste použil(a) více přípravku Revestive, než máte předepsáno lékařem, kontaktujte ihned svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru.

## **Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Revestive**

Pokud si zapomenete aplikovat tento přípravek (nebo si jej nemůžete aplikovat v obvyklý čas), použijte jej co nejdříve ten samý den. Nikdy neužívejte více než jednu injekci v jednom dni. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

## **Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Revestive**

Používejte tento přípravek tak dlouho, jak Vám předepsal lékař. Nepřestávejte používat tento přípravek bez předešlé konzultace s Vaším lékařem, protože náhlé přerušení léčby může způsobit změny v rovnováze tekutin ve Vašem těle.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

#### **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

**Vyhledejte okamžitou lékařskou péči, pokud se objeví tyto nežádoucí účinky:**

**Časté** (mohou se vyskytnout až u 1 z 10 osob):

- Městnavé srdeční selhání. Kontaktujte svého lékaře, pokud pocítíte únavu, dechovou nedostatečnost, otoky kotníků nebo nohou nebo otok obličeje.
- Zánět slinivky břišní (pankreatitida). Kontaktujte svého lékaře nebo pohotovost, jestliže máte silnou bolest břicha a horečku.
- Střevní obstrukce (neprůchodnost střev). Kontaktujte svého lékaře nebo pohotovost, jestliže máte silnou bolest břicha, zvracení a zácpu.
- Snížený odtok žluči ze žlučníku a/nebo zánět žlučníku. Kontaktujte svého lékaře nebo pohotovost, jestliže se objeví zežloutnutí kůže a očního bělma, svědění, tmavá moč a světle zbarvená stolice, nebo bolest v pravé horní oblasti nebo střední oblasti břicha.

**Méně časté** (mohou se vyskytnout až u 1 ze 100 osob):

- Mdloby. Pokud je srdeční tep a dýchání normální a proberete se rychle, informujte svého lékaře. V ostatních případech vyhledejte pomoc, jakmile to bude možné.

**Další nežádoucí účinky zahrnují:**

**Velmi časté** (mohou se vyskytnout u více než 1 z 10 osob):

- infekce dýchacích cest (jakákoli infekce obličejových dutin, hrtanu, dýchacích cest nebo plic)
- bolest hlavy
- bolest břicha, nadmuté břicho, nauzea (pocit na zvracení), otok v oblasti střevní stomie (umělý vývod pro odvod stolice), zvracení
- zčervenání, bolest nebo otok v místě vpichu

**Časté** (mohou se vyskytnout až u 1 z 10 osob):

- chřipka (influenza) nebo chřipkové příznaky
- snížená chuť k jídlu
- otok rukou a/nebo chodidel
- potíže se spánkem, úzkost
- kašel, dechová nedostatečnost
- polypy (male abnormální výrůstky) v tlustém střevě
- zvýšený odchod střevních plynů (flatulence)
- zúžení nebo blokáda vývodu slinivky břišní, což může vest k zánětu slinivky břišní
- zánět žlučníku

**Méně časté** (mohou se vyskytnout až u 1 ze 100 osob):

- polypy (malé abnormální výrůstky) v tenkém střevě

**Není známo** (frekvenci z dostupných údajů nelze určit):

- alergická reakce (hypersenzitivita)
- zadržování tekutin
- polypy (malé abnormální výrůstky) v žaludku

## **Použití u dětí a dospívajících**

Nežádoucí účinky u dětí a dospívajících byly obecně obdobné jako nežádoucí účinky pozorované u dospělých.

U dětí ve věku do 4 měsíců jsou omezené zkušenosti.

## **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. Jak přípravek Revestive uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce, injekční lahvičce a předplněné injekční stříkačce za Použitelné do:. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Chraňte před mrazem.

Z mikrobiologického hlediska má být roztok použit okamžitě po rekonstituci. Nicméně chemická a fyzikální stabilita byla prokázána po dobu 3 hodin při teplotě 25 °C.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete, že je roztok zakalený nebo obsahuje částičky.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí. Všechny jehly a stříkačky je třeba zlikvidovat vhozením do odpadové nádoby na ostré předměty.

## **6. Obsah balení a další informace**

### **Co přípravek Revestive obsahuje**

- Léčivou látkou je teduglutid. Jedna injekční lahvička prášku obsahuje 5 mg teduglutidu. Po rekonstituci obsahuje jedna injekční lahvička 5 mg teduglutidu v 0,5 ml roztoku, což odpovídá koncentraci 10 mg/ml.
- Dalšími složkami jsou histidin, mannitol, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného, hydroxid sodný (pro úpravu pH), kyselinu chlorovodíkovou (pro úpravu pH).
- Rozpouštědlo obsahuje vodu pro injekci.

### **Jak přípravek Revestive vypadá a co obsahuje toto balení**

Revestive je prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok (5 mg teduglutidu v injekční lahvičce, 0,5 ml rozpouštědla v předplněné injekční stříkačce).



Prášek je bílý a rozpouštědlo je čiré a bezbarvé.

Revestive se dodává v baleních po 1 injekční lahvičce s práškem s 1 předplněnou injekční stříkačkou nebo po 28 injekčních lahvičkách s práškem s 28 předplněnými injekčními stříkačkami.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce**

#### **Držitel rozhodnutí o registraci**

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch  
Block 2 Miesian Plaza  
50 – 58 Baggot Street Lower  
Dublin 2, D02 HW68  
Irsko

#### **Výrobce**

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited  
Block 2 & 3 Miesian Plaza  
50 – 58 Baggot Street Lower  
Dublin 2  
Irsko

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch  
Block 2 Miesian Plaza  
50 – 58 Baggot Street Lower,  
Dublin 2, D02 HW68  
Irsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

#### **België/Belgique/Belgien**

Takeda Belgium NV  
Tel/Tél: +32 2 464 06 11  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **Lietuva**

Takeda, UAB  
Tel: +370 521 09 070  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **България**

Такеда България ЕООД  
Тел.: +359 2 958 27 36  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Takeda Belgium NV  
Tel/Tél: +32 2 464 06 11  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **Česká republika**

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.  
Tel: +420 234 722 722  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **Magyarország**

Takeda Pharma Kft.  
Tel: +36 1 270 7030  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **Danmark**

Takeda Pharma A/S  
Tlf: +45 46 77 10 10  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **Malta**

Takeda HELLAS S.A.  
Tel: +30 210 6387800  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **Deutschland**

Takeda GmbH  
Tel: +49 (0)800 825 3325  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **Nederland**

Takeda Nederland B.V.  
Tel: +31 20 203 5492  
medinfoEMEA@takeda.com

**Eesti**

Takeda Pharma AS  
Tel: +372 6177 669  
medinfoEMEA@takeda.com

**Ελλάδα**

Takeda ΕΛΛΑΣ ΑΕ  
Τηλ: +30 210 6387800  
medinfoEMEA@takeda.com

**España**

Takeda Farmacéutica España, S.A  
Tel: +34 917 90 42 22  
medinfoEMEA@takeda.com

**France**

Takeda France SAS  
Tel. + 33 1 40 67 33 00  
medinfoEMEA@takeda.com

**Hrvatska**

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 377 88 96  
medinfoEMEA@takeda.com

**Ireland**

Takeda Products Ireland Ltd  
Tel: 1800 937 970  
medinfoEMEA@takeda.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000  
medinfoEMEA@takeda.com

**Italia**

Takeda Italia S.p.A.  
Tel: +39 06 502601  
medinfoEMEA@takeda.com

**Κύπρος**

Takeda ΕΛΛΑΣ ΑΕ  
Τηλ: +30 210 6387800  
medinfoEMEA@takeda.com

**Latvija**

Takeda Latvia SIA  
Tel: +371 67840082  
medinfoEMEA@takeda.com

**Norge**

Takeda AS  
Tlf: +47 800 800 30  
medinfoEMEA@takeda.com

**Österreich**

Takeda Pharma Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 800-20 80 50  
medinfoEMEA@takeda.com

**Polska**

Takeda Pharma Sp. z o.o.  
tel: +48223062447  
medinfoEMEA@takeda.com

**Portugal**

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.  
Tel: + 351 21 120 1457  
medinfoEMEA@takeda.com

**România**

Takeda Pharmaceuticals SRL  
Tel: +40 21 335 03 91  
medinfoEMEA@takeda.com

**Slovenija**

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.  
Tel: + 386 (0) 59 082 480  
medinfoEMEA@takeda.com

**Slovenská republika**

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 (2) 20 602 600  
medinfoEMEA@takeda.com

**Suomi/Finland**

Takeda Oy  
Puh/Tel: 0800 774 051  
medinfoEMEA@takeda.com

**Sverige**

Takeda Pharma AB  
Tel: 020 795 079  
medinfoEMEA@takeda.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Takeda UK Ltd  
Tel: +44 (0) 2830 640 902  
medinfoEMEA@takeda.com

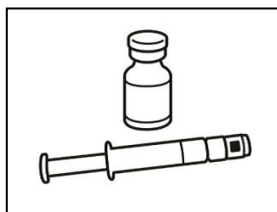
**Tato příbalová informace byla naposledy revidována.**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>. Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.

## Návod pro přípravu a podání přípravku Revestive

### Důležité informace:

- Před použitím přípravku Revestive si přečtěte příbalovou informaci.
- Přípravek Revestive je určen pouze pro podání injekcí pod kůži (subkutánní injekce).
- Nepodávejte injekci Revestive do žíly (intravenózně) nebo do svalu (intramuskulárně).
- Uchovávejte přípravek Revestive mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte přípravek Revestive po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce, injekční lahvičce a předplněné injekční stříkačce. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Uchovávejte při teplotě do 25 °C.
- Chraňte před mrazem.
- Z mikrobiologického hlediska by měl být roztok použit okamžitě po rekonstituci. Nicméně chemická a fyzikální stabilita byla prokázána po dobu 3 hodin při teplotě 25 °C.
- Nepoužívejte přípravek Revestive, pokud si všimnete, že je roztok zakalený nebo obsahuje částice.
- Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.
- Zlikvidujte všechny jehly a injekční stříkačky vhozením do nádoby na ostré předměty.



#### Součásti balení:

- 1 nebo 28 injekčních lahviček s 5 mg teduglutidu v prášku
- 1 nebo 28 předplněných injekčních stříkaček s rozpouštědlem

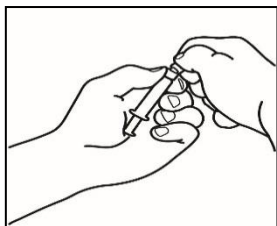
#### Další nutný materiál, který není obsažen v balení:

- jehly pro rekonstituci (velikost 22G, délka 1½“ (0,7 x 40 mm))
- 0,5ml nebo 1ml injekční stříkačky (se stupnicí s intervalem 0,02 ml nebo menším). ***U dětí je možné použít injekční stříkačku o objemu 0,5 ml (nebo menším)***
- tenké injekční jehly pro subkutánní injekci (např. velikost 26G, délka 5/8“ (0,45 x 16 mm) nebo menší pro děti, podle uvážení)
- ubrousky napuštěné alkoholem
- tampóny napuštěné alkoholem
- nádoba odolná proti propíchnutí pro bezpečnou likvidaci použitých stříkaček a jehel

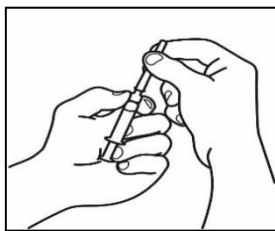
**POZNÁMKA:** Než začnete s přípravou, ujistěte se, že máte čistou pracovní plochu a umyté ruce.

### 1. Sestavte předplněnou injekční stříkačku

Jakmile máte připraveny všechny součásti, je třeba sestavit předplněnou injekční stříkačku. Postupujte následovně.



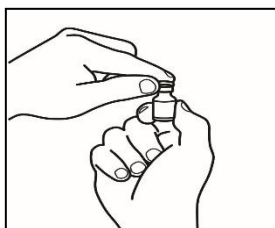
1.1 Uchopte předplněnou injekční stříkačku s rozpouštědlem a odlomte horní část bílého plastového uzávěru na předplněné injekční stříkačce, která je pak připravena k připojení jehly pro rekonstituci.



1.2 Připojte jehlu pro rekonstituci (22G, 1½" (0,7 x 40 mm)) k sestavené předplněné injekční stříkačce našroubováním ve směru hodinových ručiček.

## 2. Rozpusťte prášek

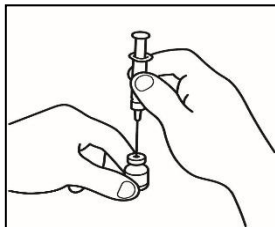
Nyní jste připraveni rozpustit prášek v rozpouštědle.



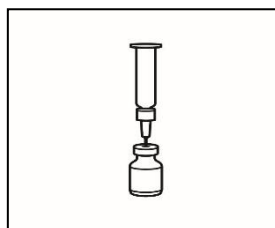
2.1 Odstraňte zelené odlamovací víčko z injekční lahvičky s práškem, otřete vršek injekční lahvičky ubrouskem napuštěným alkoholem a nechte jej uschnout. Nedotýkejte se uzávěru injekční lahvičky.



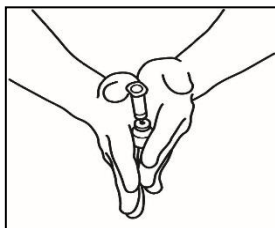
2.2 Odstraňte kryt z jehly pro rekonstituci na sestavené předplněné injekční stříkačce s rozpouštědlem, aniž byste se dotkl(a) špičky jehly.



2.3 Uchopte injekční lahvičku s práškem, vpíchněte jehlu pro rekonstituci nasazenou na sestavenou předplněnou injekční stříkačku do středu gumové zátky, jemně stlačte píst až dolů a vstříkněte veškeré rozpouštědlo do injekční lahvičky.

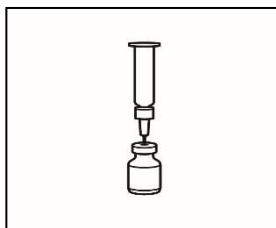


2.4 Nechte jehlu na rekonstituci a prázdnou injekční stříkačku v injekční lahvičce. Ponechte injekční lahvičku v klidu po dobu přibližně 30 vteřin.



2.5 Jemně otáčejte injekční lahvičku mezi dlaněmi po dobu asi 15 vteřin. Poté jednou jemně otočte injekční lahvičku dnem vzhůru s jehlou na rekonstituci a prázdnou injekční stříkačkou stále v injekční lahvičce.

**POZNÁMKA:** Netřepte injekční lahvičkou. Třepání může v injekční lahvičce vytvořit pěnu, která ztěžuje natažení roztoku z lahvičky.



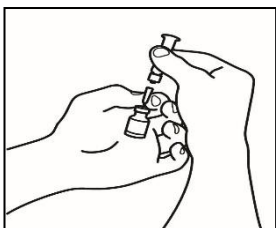
2.6 Ponechte injekční lahvičku v klidu po dobu asi dvou minut.

2.7 Zkontrolujte, zda se v injekční lahvičce neobjeví nerozpuštěný prášek. Pokud zůstává zbytek prášku nerozpuštěný, opakujte kroky 2.5 a 2.6. Netřepte injekční lahvičkou. Pokud stále zůstává v roztoku nerozpuštěný prášek, znehodnoťte injekční lahvičku a začněte s přípravou znovu od začátku s novou injekční lahvičkou.

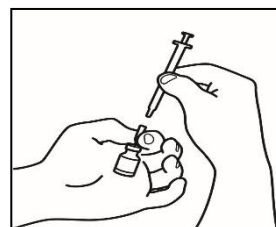
**POZNÁMKA:** Konečný roztok má být čirý. Pokud je roztok zakalený nebo obsahuje částice, nepodávejte jej.

**POZNÁMKA:** Jakmile je roztok připraven, má být použit okamžitě. Je možné jej uchovávat při teplotě do 25°C a maximální délka uchovávání jsou tři hodiny.

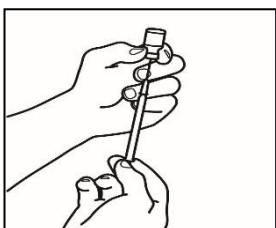
### 3. Připravte injekční stříkačku



3.1 Vytáhněte injekční stříkačku pro rekonstituci z jehly na rekonstituci, která je stále v injekční lahvičce, a injekční stříkačku pro rekonstituci zlikvidujte.

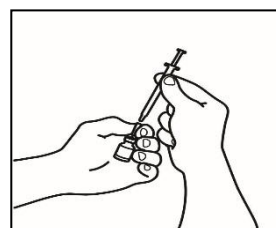


3.2 Uchopte injekční stříkačku a připojte ji na jehlu na rekonstituci, která je stále v injekční lahvičce.

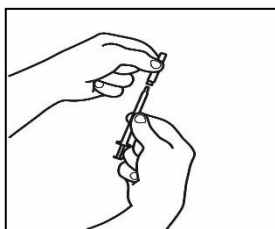


3.3 Otočte injekční lahvičku dnem vzhůru, zasuňte hrot jehly pro rekonstituci blíže zátce a jemně vytahujte píst tak, aby veškerý lék naplnil stříkačku.

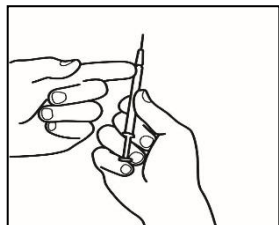
**POZNÁMKA:** Pokud Vám lékař předepsal užívání dvou injekčních lahviček, připravte druhou předplněnou injekční stříkačku s rozpouštědlem a druhou injekční lahvičku s práškem tak, jak je uvedeno v hlavních krocích 1 a 2. Natáhněte roztok z druhé injekční lahvičky do stejné injekční stříkačky opakováním hlavního kroku 3.



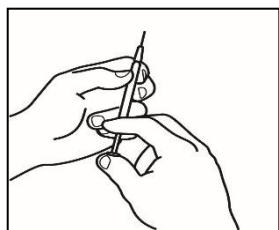
3.4 Vytáhněte injekční stříkačku z jehly pro rekonstituci a ponechte jehlu v injekční lahvičce. Odložte injekční lahvičku s jehlou pro rekonstituci do nádoby na ostré předměty.



3.5 Vezměte injekční jehlu, ale nesundávejte z ní plastový kryt jehly. Nasadíte jehlu na injekční stříkačku s lékem.

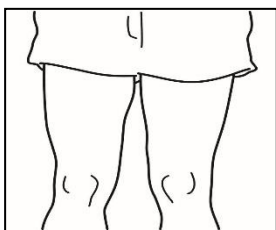
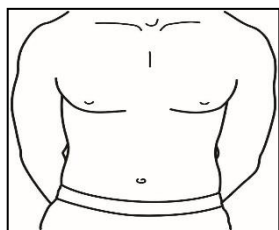


3.6 Zkontrolujte, zda jsou ve stříkačce přítomny vzduchové bubliny. Pokud ano, jemně poklepejte na stříkačku, dokud se bubliny nevznnesou na hladinu roztoku. Poté jemně stlačte píst, abyste vzduch vytlačil(a).



3.7 Vaše dávka v ml byla stanovena Vaším lékařem. Kryt jehly ponechejte stále nasazený a vytlačte veškerý přebytečný objem ze stříkačky, dokud nezůstane ve stříkačce jen Vaše dávka.

#### 4. Proved'te injekci roztoku

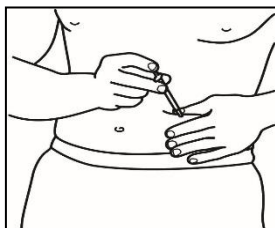


4.1 Najděte v oblasti svého břicha, nebo pokud trpíte bolestí nebo zjizvením tkání na břiše, na stehně místo, kam je pro Vás snadné vpíchnout injekci (viz obrázek).

**POZNÁMKA:** Nepoužívejte pro vpich každý den stejnou oblast – střídejte strany (používejte horní, dolní a levou a pravou stranu Vašeho břicha), abyste se vyhnul(a) nepříjemnému pocitu. Vyhněte se oblastem, které jsou zanícené, oteklé, zjizvené nebo zakryté pihou, mateřským znaménkem či jinou lézí.



4.2 Očistěte vybrané místo vpichu na kůži tampónem napuštěným alkoholem, používejte krouživé pohyby směrem ven. Nechte místo oschnout na vzduchu.



4.3 Odstraňte plastový kryt jehly připravené injekční stříkačky. Jednou rukou jemně uchopte čistou kůži v místě vpichu. Druhou rukou uchopte stříkačku, jako byste uchopil(a) tužku. Ohněte zápěstí dozadu a rychle vpíchněte jehlu pod úhlem 45°.

4.4 Mírně povytáhněte píst. Pokud se ve stříkačce objeví krev, vytáhněte jehlu a nahraďte ji na injekční stříkačce čistou jehlou stejné velikosti. Lék ve stříkačce můžete stále použít. Pokuste se vpíchnout lék do jiného místa v oblasti očištěné kůže.

4.5 Pomalu vsříkněte přípravek setrvalým tlakem na píst, dokud není veškerý lék podán a stříkačka prázdná.

4.6 Vytáhněte jehlu přímo z kůže a odložte ji spolu s injekční stříkačkou do nádoby na ostré předměty. Může nastat malé krvácení. Pokud je to nutné, jemně přitiskněte na místo vpichu tampon napuštěný alkoholem nebo čtverec gázy 2x2, dokud se krvácení nezastaví.

4.7 Zlikvidujte všechny jehly a stříkačky vhozením do odpadové nádoby na ostré předměty nebo nádoby s pevnými stěnami (např. láhev od čističe s víkem). Tato nádoba musí být odolná proti propíchnutí (na vrchu a ze stran). Pokud potřebujete odpadovou nádobu na ostré předměty, prosím, kontaktujte svého lékaře.